

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959

THÈSE

16

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

JEAN MEAUME

Assistant à l'Institut Pasteur

né le 20 Novembre 1931 à VALLIERE (Creuse)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES FORMES CYTOLOGIQUES DES LEUCOSES AIGUES

Président : Mr J. BERNARD, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V^e

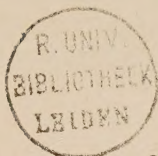
FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : MEAUME

Prénom : Jean

Date de soutenance :

N° d'ordre :



1

MEAUME, Jean
Les Formes Cytologiques des
Leucoses Aiguës
Paris Dact. In 4° 31 pages
Thèse Méd. Paris 1958
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1958

2

MEAUME, Jean
Les Formes Cytologiques des
Leucoses Aiguës
Paris Dact. In 4° 31 pages
Thèse Méd. Paris 1958
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1958

3

MEAUME, Jean
Les Formes Cytologiques des
Leucoses Aiguës
Paris Dact. In 4° 31 pages
Thèse Méd. Paris 1958
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1958

4

MEAUME, Jean
Les Formes Cytologiques des
Leucoses Aiguës
Paris Dact. In 4° 31 pages
Thèse Méd. Paris 1958
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

JEAN M E A U M E

Assistant à l'Institut Pasteur

Diplômé de Microbiologie et d'Immunologie

de l'Institut Pasteur

Certificat d'Etudes spéciales d'Hématologie

Certificat d'Etudes spéciales de Biochimie médicale et technique

de la Faculté de Médecine de Paris

Certificat d'Hydrologie

Certificat d'Etudes médicales d'éducation physique

Né le 20 Novembre 1931 à VALLIERE (Creuse)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES FORMES CYTOLOGIQUES DES LEUCOSES AIGUES

Président: Mr J. BERNARD, Professeur.

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaumin (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marlon (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESSSEUR Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique	REDON (H.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales	QUÉNU (J.)
	MÉNÉGAUX (G.)
	MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	de GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MATHEY (J.)
Clinique génétique médicale	LAMY (M.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	DE GENNES (L.)
	MOREAU (R.)
	BARIÉTY (M.)
	DEBRAY (C.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	PASTEUR VALLÉRY-RADOT (L.)
Clinique médicale propédeutique	BOULIN (R.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de neuro-chirurgie	LACOMME (M.)
	VARANGOT (J.)
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL (P.)
	RENARD (G.)
Clinique ophtalmologique	AUBIN (A.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie Sociale	BERNARD (E.)
Clinique de pneumo-phthisiologie	MICHAUX (L.)
Clinique psychiatrique infantile	LELONG (M.)
Clinique de puériculture	COSTE (F.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale	FEY (B.)
Clinique urologique	DJOURNO (A.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	GIROUD (A.)
Embryologie	SOULIÉ (P.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	VERNE (J.)
Histologie	TURPIN (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance	JOANNON (C.)
Hygiène et médecine préventive	PIÉDELIEVRE (R.)
Médecine légale	DESOILLE (H.)
Médecine du Travail	GALLIARD (H.)
Parasitologie	COUVELAIRE (R.)
Pathologie chirurgicale	LAVIER (G.)
Pathologie exotique	LENÈGRE (J.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	DECOURT (J.)
Pathologie médicale	GARCIN (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	CHEYMOL (J.)
Pharmacologie et matière médicale	BINET (L.)
Physiologie	DOGNON (A.)
Physique médicale	DESGREZ (H.)
Radiologie médicale	PATEL (J.)
Technique chirurgicale	BROUET (G.)
Thérapeutique	

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

MM.		MM.	
Anatomie	EFLMAS (A.), pr. s. ch.	Pathologie chirurgicale . . .	BARCAT (J.)
	CABROL (C.)		CAUCHOIX (J.)
	DEBEYRE (J.)		DUBOST (C.)
	OLIVIER (G.)		FAUREL (J.)
Anatomie pathologique . . .	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.)	Pathologie expérimentale . .	FLABEAU (F.)
	pr. s. ch.		GERMAIN (A.)
	BUSSET (F.)		GOSSET (J.)
Anesthésiologie	GOUYGOU (Ch.)		LAURENCE (G.)
	N... N...	Pathologie médicale	LORTAT-JACOB (J.)
Bactériologie	HAUDUROY (P.) pr. s. ch. (dét.)		OLIVIER (Cl.)
	NÉVOT (A.) pr. s. ch.		POILLEUX (F.)
	CHRISTOL (D.)		THOMERET (G.)
	TOURNIER (P.)		VERNE (J. M.)
Biochimie médicale	BARBIER (P.)		N... N...
	ETTORI (J.), pr. s. ch. (dét.)	Pédiatrie	LÉPER (J.)
	DESGREZ (P.), pr. s. ch.		MAURICE (P.)
	POLONOVSKI (J.)		HAGUENAU (J.), pr. s. ch.
Biologie médicale	SCHAPIRA (G.)		BOUDIN (G.)
	BOURLIÈRE (F.)	Pharmacologie	BOUVIER (J.B.)
Carcinologie	N... N...		BRICAIRE (H.)
Dermato-Syphiligraphie . . .	DUPERRAT (B.)		BRISAUD (H.)
Electro-Radiologie	N...		CASTAIGNE (P.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)	Physiologie	CONTE (M.)
Hématologie	N... N...		DEROT (M.)
	COUJARD (R.) pr. s. ch.		DOMART (A.)
Histologie	N...		LAMOTTE (M.)
	N...		LAROCHE (C.P.)
	CORNET (A.)	Physique médicale	MACREZ (Cl.)
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch.		MILLIEZ (P.)
	DEPARIS (M.), pr. s. ch.		PÉQUIGNOT (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)		RAMBERT (F.)
	DEROBERT (L.), pr. s. ch.	Pneumo-Phtisiologie	ROYER (P.)
Médecine légale	GAULTIER (M.)		THIEFFRY (St.)
	HADENGUE (A.)		TURIAF (J.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		WOLFROMM (R.)
	DAVID (M.)	Psychiatrie	N...
Neuro-chirurgie	LHERMITTE (F.)		N...
	GRASSET (J.)		JOSEPH (R.)
Obstétrique	LE LORIER (G.)		LOZZICCIACCI (P.)
	LEPAGE (F.)	Psychiatrie infantile	POLONOVSKY (Cl.)
	MERGER (R.)		LEVY (Mlle J.), pr. s. ch.
	MORIN (P.)		N...
	RAVINA (J.)	Rhumatologie	BARJETON (D.), pr. s. ch.
	ROBEY (M.)		PARROT (J.), pr. s. ch.
	BRÉGEAT (P.)		DEJOURS (P.)
Ophtalmologie	DESIGNES (P.)		GOUGEROT (L.)
	JUDET (R.)	Stomatologie	N...
Oto-rhino-laryngologie . . .	AUBRY (M.)		KREIS (B.)
	MADURO (R.)		PICHOT (P.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.), pr. s. ch.		N...
	CHABAUD (A.)	Thérapeutique	DELBARRE (F.)
Pathologie chirurgicale . . .	RÜDLER (J.) Pr. s. ch. (dét.)		CERNÉA (P.)
	ABOULKER (P.)		CHAPUT (Mme A.)
			CHASSAGNE (P.)
		Urologie	PERRAULT (M.)
			KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
Clinique chirurgicale	AMELINE (A.)	Clinique neurologique	DE SÈZE (S.)
	HUGUIER (J.)		
	LÉGER (L.)		Clinique obstétricale
	PADOVANI (P.)		MAYER (M.)
Clinique médicale	ROUX (M.)	Clinique ophtalmologique . . .	OFFRET (G.)
	DREYFUS (Gilbert)		
	KOURILSKY (R.)		Clinique pédiatrique
			LAPLANE (R.)
Secrétaire général de la Faculté	M. MOREL (J.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G.)		
Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)		
Conservateurs	Milles DUMAITRE (P.), GOICHON (A-M.)		
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Milles LAURENT (H.),		
	LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)		

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma femme,
qui m'a aidé avec tant d'affection

A ma fille,

A mon père, le Docteur Georges MEAUME
qui m'a guidé par son exemple
et son affectueux soutien

A ma mère

A mes beaux parents

A ma famille

qu'ils veuillent bien trouver ici
l'expression de ma vive gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547108_0010

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Professeur de la Chaire de cancérologie
médicale et sociale
Officier de la Légion d'honneur
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse
qu'il veuille bien accepter l'hommage
de notre très respectueuse reconnaissance

A Monsieur le Professeur Georges MATHE

Agrégé de cancérologie

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a particulièrement aidé
qu'il trouve ici l'expression de notre très
vive gratitude.

A mon Maître

le Docteur Paul BOQUET
Chef de Service à l'Institut Pasteur

qui nous a fait l'honneur de nous
accueillir dans son Laboratoire.
Il nous a guidé avec sollicitude et
aidé avec une paternelle bienveillance
Témoignage de très respectueuse et très
fidèle gratitude.

A Monsieur le Professeur Jacques TREFOUEL

Directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Institut
Membre de l'Académie Nationale de Médecine

très respectueux hommage pour la grande
bienveillance qu'il nous a toujours manifestée.

A Monsieur le Docteur Noël BERNARD

Sous-Directeur de l'Institut Pasteur

A Monsieur le Docteur DUJARRIC de la RIVIERE

Sous-Directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie Nationale de Médecine

A Monsieur le Docteur AUBLANT

Secrétaire Général de l'Institut Pasteur.

A Monsieur le Docteur René MARTIN.

Médecin Chef de l'Hôpital de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie Nationale de Médecine

A Monsieur le Docteur Jean GUILLAUME

Neuro-chirurgien des Hôpitaux.

A Madame le Docteur M.J. LARRIEU

A Madame le Docteur M. WEILL

A Monsieur le Docteur J. CAEN

A nos collaboratrices
du Laboratoire de cytologie

qui nous ont apporté leur aide
dans ce travail
nous leur sommes reconnaissant.

Meis et Amicis

I N T R O D U C T I O N

Tous ceux qui ont étudié la leucose aiguë ont été frappés par la diversité des symptômes cliniques comme par celle des aspects hématologiques de cette maladie. A la suite de nombreux auteurs, nous avons tenté de reprendre le problème d'une classification cytologique en nous efforçant de la baser sur les deux principes suivants :

- a - D'une part, nécessité d'établir une classification des leucoses qui puisse être effectuée par tout laboratoire d'hématologie n'utilisant que les techniques usuelles de coloration au May-Grünwald Giemsa. Nous avons, de ce fait, délibérément exclu les renseignements qui pourraient éventuellement donner la coloration des peroxydases, l'étude en contraste de phase, etc...
- b - D'autre part, s'efforcer d'établir une classification simple, qui permette d'individualiser des formes différant entre elles non seulement par la cytologie, mais aussi par les signes cliniques, l'évolution et peut être la sensibilité à la thérapeutique.

L'ensemble de notre travail n'intéresse que les leucoses "aiguës" au sens strict du mot. Nous en avons écarté au départ les leucoses dites chroniques (leucose lymphoïde, leucose myéloïde même en transformation aiguë) de même que les leucoses à monocytes (type Schilling et type Naegeli) qui affectent le plus souvent des formes subaiguës ou chroniques d'après les auteurs qui les ont étudiées.

M A L A D E S E T U D I E S

Notre étude porte sur cent cas de leucose aigüe qui ont tous vécu un moment de leur évolution à l'hôpital Hérold ou à l'hôpital Saint-Louis dans le service du Professeur Jean BERNARD. Malgré notre désir de n'effectuer aucun choix dans l'ensemble des observations compulsées nous n'avons pu retenir que les cas répondant de façon stricte aux deux critères suivants :

a) seuls les malades pour lesquels le diagnostic de leucose aigüe ne faisait aucun doute ont été étudiés. La très grande majorité des cas sont d'ailleurs dé-cédés à l'heure actuelle, et les constatations faites à l'autopsie confirment le diagnostic.

b) Nous n'avons gardé que les observations suffisamment complètes pour être interprétées avec fruit. C'est ainsi que nous avons rejeté systématiquement les cas où le malade avait reçu une médication de type cortisonique ou une chimio-thérapie antimétabolique avant l'établissement d'un hémogramme et d'un myélo-gramme complets. De même ont été éliminés les cas où les premières formules san-guines ou médullaires n'ont pu être retrouvées, et ceux où ces formules avaient été établies sans déterminer le type des cellules leucosiques en cause, men-tionnées sous le terme général de "leucoblastes" ou d'"hémoblastes". Pour cette dernière raison, un très grand nombre d'observations n'ont pu, hélas, être con-servées.

Disons tout de suite que la répartition de nos cent cas ne nous paraît pas refléter la répartition des leucoses dans une population donnée. En effet, l'hô-pital où nous avons recueilli nos observations comporte un service de pédiatrie très important, ce qui explique en grande partie déjà la majorité de 80 enfants pour 20 adultes que nous avons rencontrée. D'autres services parisiens d'hématologie reçoivent au contraire une majorité d'adultes.

M E T H O D E S D ' E T U D E

A - TECHNIQUES

Dans tous les cas où le malade a été vu par le Service au début de sa maladie (ces cas sont les plus nombreux) les examens suivants ont été effectués :

a - un hémogramme, comprenant une numération des globules rouges à l'hématimètre de Thoma, une numération des leucocytes et une numération des plaquettes également à l'hématimètre de Thoma, un dosage de l'hémoglobine par un spectrohémomètre type Spencer ou Holligo, enfin une formule sanguine sur lame colorée au May Grünwald Giemsa. Au cours de celle-ci, les erythroblastes éventuellement rencontrés sont comptés séparément, leur chiffre étant rapporté à 100 leucocytes. Il est recherché la présence d'agglutinats plaquettaires et d'anomalies morphologiques des plaquettes.

b - Un myélogramme obtenu par ponction de la moelle sternale ou iliaque. Plusieurs étalements sont colorés au May Grünwald Giemsa, le décompte des cellules est finalement exprimé pour 100 éléments.

c - Un examen de l'hémostase comportant les principaux tests suivants: temps de saignement, résistance capillaire, numération des plaquettes, temps de coagulation, rétraction du caillot, temps de Howell, test de tolérance à l'héparine, temps de Quick, dosages séparés de la prothrombine vraie, de la proaccélérine, de la proconvertine, test de la consommation de la prothrombine, dosage du fibrinogène, recherche d'une fibrinolyse accélérée, recherche d'un anticoagulant, temps de thrombine, activité plaquettaire du sérum.

d - Un examen immunologique comprenant la détermination des groupes sanguins A, B, O, du facteur Rh standard et dans certains cas la recherche d'anticorps irréguliers : isoanticorps, autoanticorps, autohémolysines, anticorps antileucocytes, anticorps antiplaquettes.

B - METHODE : Essai de classification des cellules leucosiques

Comme nous l'avons dit dans notre introduction, nous avons voulu nous placer dans les conditions habituelles d'un laboratoire d'hématologie pratique, n'utilisant pour la détermination des cellules que leur simple aspect à la coloration de May Grünwald Giemsa. Avec cette méthode l'accord est unanime pour reconnaître la diversité extrême des éléments cellulaires rencontrés dans les leucoses aiguës. On peut dire que chaque malade fait "sa" leucose aiguë, il n'est pas deux cas absolument superposables de cette maladie. On devine donc à quelles difficultés se heurte toute tentative de classification cellulaire de cette affection. Si l'on tente de définir quelques types cellulaires à morphologie donnée, il sera nécessaire que la description de ces types cellulaires soit assez schématique. Dans le cas contraire il sera impossible de rapprocher de chacun de ces types plus de quelques cas de leucose et le nombre des formes cytologiques se multipliera à l'infini, rendant inutile cet essai de classification.

Procédant comme la majorité des auteurs qui ont étudié la cytologie des leucoses, nous nous sommes efforcés de rapprocher chacun de nos types de cellule leucosique d'un élément rencontré dans une moelle normale ou un ganglion banal. Néanmoins, et cette réserve nous paraît capitale, lorsque nous employons le terme de "cellule type myéloblaste" par exemple nous ne prétendons pas désigner autre chose qu'une cellule qui n'a peut être aucun autre parenté avec un myéloblaste normal qu'une certaine analogie morphologique au May Grünwald Giemsa. Le problème de la nature véritable des cellules leucosiques ne nous paraît pas soluble avec les moyens d'investigation que nous avons utilisés. Des techniques cytochimiques spéciales (colorations électives) ou cytophysiologiques nous paraissent nécessaires pour cette étude.

Suivant leur morphologie à la coloration de May-Grünwald Giemsa nous avons donc désigné divers types de cellules leucosiques. Initialement nous avons envisagés la possibilité de rencontrer les 9 types de cellules suivants :

C.L. N° I - type hémocytoblaste

Il s'agit d'une cellule de grande taille, dont le noyau présente une chromatine en fin réseau avec nucléoles. Le cytoplasme bleu uni, souvent peu abondant est totalement dépourvu de granulations. Les caractères de cet élément très jeune sont à peu près ceux de l'hémocytoblaste de Ferrata. Néanmoins, dans les leucoses où nous le rencontrons ce type I nous paraît désigner, sinon une cellule indifférenciée (hémocytoblaste véritable), tout au moins une cellule blastique que sa morphologie seule (isolée du contexte des autres cellules de la lame souvent plus typiques telles que myéloblastes ou lymphoblastes) ne permet de rattacher véritablement à aucune lignée déterminée.

C.L. N° II - type myéloblaste

Cellule également grande, à noyau constitué de chromatine en fin réseau pourvu de nucléoles généralement assez visibles, à cytoplasme bleu uni contenant quelques granulations azurophiles. Cette morphologie rapproche cette cellule du myéloblaste de Ferrata. Il n'est guère pour la différencier du type I que la présence de quelques granulations. Celles-ci sont parfois peu visibles et doivent être recherchées avec soin d'autant plus que, comme nous le verrons ultérieurement, les types II et I sont souvent associés sur une même lame.

C.L. N° III type lymphoblaste

Sous ce nom nous désignons une cellule de petite taille, à noyau volumineux, fait de chromatine jeune ou les nucléoles sont souvent peu ou pas visibles, à cytoplasme bleu clair, peu abondant strictement dépourvu de granulations. Cette description rappelle celle du lymphoblaste de Ferrata ; nous avons noté ultérieurement que des anomalies nucléaires (fissuration du noyau) ou cytoplasmiques (présence de vacuoles optiquement vides pouvaient se rencontrer dans ce type de cellule leucosique).

C.L. N° IV type microleucoblaste

Nous avons voulu désigner ici une cellule très petite, à noyau très dense, hypercoloré, où les nucléoles ne sont pas visibles, à cytoplasme inapparent. Cette description correspond sensiblement à celle du microhémoblaste de beaucoup d'auteurs, cellule souche leucosique indifférenciée de petite taille. De nombreux cytologistes ont à juste titre attiré l'attention sur ce type de cellules qu'une observation rapide pourrait faire confondre avec de petits lymphocytes rétractés. En ce sens, cet élément se doit d'être bien connu. Néanmoins, sa signification ne ne a pas paru telle qu'elle mérite son individualisation : en effet, nous ne l'avons rencontré qu'associé au type III (lymphoblaste) en proportion variable, sans que les leucoses où il a été retrouvé présentent des caractères particuliers. Il nous a semblé, à la fin de l'étude de nos 100 cas de leucose, que l'on ne perdrait rien à supprimer ce type cellulaire, l'élément qu'il désigne représentant vraisemblablement un lymphoblaste rétracté ou en voie de lyse.

C.L. N° V type promyelocyte

Cette désignation a été réservée à une cellule assez grande, à noyau polymorphe, à cytoplasme souvent polychromatophile. Le caractère essentiel de cet élément consiste en ce que noyau et cytoplasme sont entièrement recouverts de grains souvent grossiers, parfois de type azurophile, parfois analogues aux grains "toxiques" qu'on peut mettre en évidence dans certains polynucléaires par des artifices de coloration.

Si dans quelques cas l'aspect de cet élément se rapproche du promyelocyte classique, tel que le décrit Bessis par exemple, ailleurs il en diffère plus ou moins, notamment par le noyau mal délimité, sa teinte plus claire du cytoplasme et l'aspect différent des granulations. Malgré ces réserves, nous avons choisi de rapprocher cette cellule leucosique du promyelocyte pour indiquer qu'elle est véritablement bourrée de grains, aspect sensiblement différent de celui du myeloblaste à cytoplasme beaucoup plus basophile et à peine granuleux.

C.L. N° VI type monocyte contourné

Nous avons ainsi désigné une cellule à noyau constitué de chromatine en mailles de filet mais dont les contours sont particulièrement découpés, anarchiques, revêtant parfois l'aspect "en péloponèse" suivant la comparaison classique. Le cytoplasme gris bleu granité est typiquement celui d'un monocyte. Cette cellule présente somme toute l'aspect d'un monocyte à noyau particulièrement contourné. Elle s'est révélée assez rare sinon exceptionnelle dans nos 100 cas de leucose aigüe étudiés. Par contre, elle se rencontrerait beaucoup plus souvent dans les leucoses à monocytes type Naegeli ou type Schilling.

C.L. N° VII

type cellule monocytoïde

Il nous a paru convenable de désigner sous ce terme particulier un élément rencontré avec une certaine fréquence dans les leucoses aiguës et qui présente les caractères suivants : le noyau, bien qu'à structure chromatinienne fine, est particulièrement contourné et revêt en outre fréquemment un aspect bourgeonnant. Le cytoplasme, tantôt bleu azur et uni comme celui d'une cellule souche, est ailleurs gris bleu et un peu granité comme celui d'un monocyte. Quelques petites granulations peuvent s'y rencontrer. L'interprétation de cet élément demeure particulièrement délicate. Certains de ses caractères (chromatine fine, cytoplasme parfois assez basophile, fines granulations) le rapprochent du myéloblaste dont on a voulu voir là une forme de souffrance (para myéloblaste). Par contre, l'aspect contourné du noyau et la teinte parfois gris bleu du cytoplasme évoquent le monocyte et nombres d'auteurs ont pendant longtemps rangé systématiquement cet élément dans la série monocyttaire. Rien ne prouve d'ailleurs que l'aspect ambigu de cette cellule leucosique ne puisse être revêtu, soit par un myéloblaste, soit par un monocyte, soit peut-être même par toute autre cellule jeune en souffrance.

C.L. N° VIII

type monoblaste

Nous avons voulu décrire sous ce nom une cellule de grande taille, dont le noyau volumineux de forme soit ovale soit trapézoïdale touchant un des bords de la cellule, possède une chromatine peignée et parfois des nucléoles bien visibles. Le cytoplasme bleu uni, dépourvu de granulations, est remarquable par son abondance. La description de cet élément le rapproche du "monoblaste" tel que le conçoit Bessis.

C.L. N° IX

type cellule réticulaire

Nous avons envisagé la possibilité de rencontrer des cellules analogues aux cellules réticulaires, telles que les décrit Bessis; en réalité, cette éventualité ne s'est pas produite dans nos 100 cas de leucose.

R E S U L T A T S

A - POLYMORPHISME CELLULAIRE

Chez un même malade, au cours de l'évolution d'une leucose, on observe un polymorphisme cellulaire sur lequel nous avons cru utile d'insister, car il explique la difficulté extrême que nous aurons à définir des formes précises de leucose.

a - assez souvent, en début d'affection, le type cellulaire leucosique n'est pas pur: 2 et parfois même 3 ou 4 types de ces éléments pathologiques sont rencontrés. Des formes intermédiaires entre ces 2 types permettent parfois de supposer que le processus leucosique a touché une seule lignée cellulaire, bien que lui imprimant des aspects pathologiques assez variés, mais ce n'est pas toujours le cas. Il est souvent difficile de préciser quelle est la cellule leucosique prédominante sur le simple examen du sang. Une légère myélémie et une erythroblastémie discrète viennent en outre compliquer encore quelquefois la formule de la leucose à cette époque.

b - ultérieurement, le polymorphisme cellulaire tend à diminuer. Il arrive qu'un type de cellule leucosique se retrouve à des taux significatifs au cours de divers examens successifs. Cette évolution n'est cependant pas la règle. Dans certains cas deux types cellulaires persistent tout au long de l'évolution. Tantôt l'un domine, tant l'autre. Un type cellulaire peut disparaître momentanément du sang pour réapparaître ensuite. Il peut aussi disparaître définitivement. Malgré ces variations nous n'avons jamais observé qu'une leucose, orientée vers une lignée cellulaire donnée au départ, change ensuite de lignée au cours de l'évolution. Nous n'avons pas eu l'impression non plus que les éléments leucosiques se "dédiérenciaient" lors de l'aggravation de la leucose.

c - lors des rémissions des leucoses sensibles au traitement, les cellules leucosiques disparaissent du sang. Au moment des rechutes, si elles réapparaissent dans celui-ci, elles peuvent avoir des aspects un peu différents de ceux qu'elles avaient initialement, mais il est toujours manifeste qu'elles appartiennent aux mêmes types cellulaires rencontrés en début de maladie. Parmi ces modifications morphologiques, deux nous ont paru relativement fréquentes, en premier lieu, l'augmentation de taille des éléments, probablement sous l'influence des agents

thérapeutiques utilisés, se rencontre assez fréquemment, notamment dans les leucoses à lymphoblastes. D'autre part, il n'est pas rare de voir le cytoplasme et même parfois le noyau des cellules se charger de petites vacuoles optiquement vides, en particulier au moment où la leucose paraît résister au traitement.

d - On retrouve généralement dans la moelle les mêmes cellules leucosiques que dans le sang. Cependant, lorsque plusieurs types de cellules leucosiques sont présents, leurs proportions varient dans ces deux tissus: tel type prédominant dans le sang sera au contraire plus rare dans la moelle, et inversement. Ce phénomène s'observe en particulier dans les leucoses à lymphoblastes avec les types I et III ainsi que dans les leucoses à myéloblastes avec les types I et II. Les taux respectifs de ces éléments sont à peu près toujours différents entre sang et moelle.

Enfin, un même type de cellules peut avoir une morphologie un peu différente dans les deux cas : les cellules leucosiques de type VII (cellules monocytoides) apparaissent souvent beaucoup plus granuleuses dans la moelle que dans le sang.

B - ESSAI DE DIFFERENCIATION DES FORMES CYTOLOGIQUES DE LEUCOSE AIGUE

Malgré l'écueil du polymorphisme cellulaire nous avons cherché à rapprocher entre elles les observations qui présentaient des analogies cytologiques afin de les faire entrer dans quelques grandes catégories.

1 - Leucose à lymphoblastes

D'emblée, une forme nous est apparue comme très fréquente surtout dans notre population à prédominance d'enfants. Cette forme comporte dans tous les cas des cellules leucosiques totalement dépourvues de grains c'est-à-dire suivant notre classification cellulaire : des C.L. III type lymphoblaste, des C.L. I, type hémocytoblaste des C.L. IV type microleucoblaste. Les proportions de ces trois types de cellules sont très variables : présence de 1 à 3 de ces types, prédominance de l'un ou de l'autre, disparition momentanée ou définitive d'un type ou d'un autre au cours de l'évolution, sans qu'aucun caractère clinique ou évolutif ne paraisse lié à ces variations cellulaires; généralement le type III (lymphoblastes) prédomine nettement dans le sang et dans la moelle; il est parfois rencontré seul au cours de toute la leucose. Si, comme nous en avons déjà émis l'hypothèse le type IV peut, sans ennui, être assimilé à un type III rétracté ou en voie de lyse, il ne reste plus dans cette forme de leucose que des types I et III. Le type I représente-t-il ici un hémocytoblaste véritable ou simplement un "grand lymphoblaste" ? Nous l'ignorons. Au total, nous avons réuni ces 3 types cellulaires comme constituant une forme bien déterminée de leucose qui, étant donnée la prédominance du type III, peut sans doute être désignée sous le terme de "leucose à lymphoblastes".

2 - Leucose à promyelocytes

En second lieu, nous avons cru pouvoir individualiser une "leucose à promyelocytes". Le type cellulaire prédominant dans cette leucose est l'élément que nous nommons type V, cellule leucosique genre promyelocyte. Comme nous l'avons vu, cet élément présente comme caractère essentiel l'abondance extrême des grains. Dans l'ensemble, cette leucose est assez pure, nous voulons dire par là que le type V est l'élément leucosique nettement le plus abondant dans le sang et la moelle.

A côté de lui, mais en nombre toujours très inférieur, on trouve bien quelques cellules moins riches en grains (type II) ou même sans grains (type I), mais le nombre de ces éléments est toujours très en retrait par rapport au nombre des types V.

3 - Leucose à myéloblastes

Parmi les leucoses dites "à grains" nous avons rencontré des formes qui ne pouvaient entrer dans la catégorie des leucoses à promyelocytes, étant donné l'aspect cellulaire assez différent. Nous avons mis ces formes dans le cadre d'une leucose à myéloblastes assez strictement définie.

Sous ce titre en effet nous rangeons des leucoses qui contiennent **exclusive-**ment des cellules du type II associées ou non à des cellules du type I. Les cellules de type II se rencontrent très rarement seules, le plus souvent, elles sont associées de la façon la plus variable (proportions inégales, alternance, etc....) avec des éléments très voisins mais dépourvus de grains que, suivant notre hypothèse, nous avons convenu d'appeler type I.

Le type I (genre hemocytoblaste) représente-t-il ici encore un véritable hé-mocytoblaste **indifférencié** ou un myeloblaste qui n'aurait pas encore ses grains? De même peut-on assimiler le type I rencontré dans la leucose à myéloblastes avec celui que l'on trouve dans la leucose à lymphoblastes? Fait remarquable, dans les 5 cas de leucose à myéloblastes que nous avons étudiés, ces cellules leucosiques, qu'il s'agisse du type I ou de type II, contenaient des corps d'Auer typiques. Ces corps d'Auer ont été visibles le plus souvent dans la moelle, parfois dans le sang, durant une partie de l'évolution.

Dans aucune autre forme de leucose nous n'avons rencontré ces formations, ni dans la leucose à lymphoblastes, ni dans la leucose à promyelocytes en particulier.

4 - Leucose à cellules monocytoïdes

Sous le nom de leucose à cellules monocytoïdes, nous avons rassemblé quelques cas où la prolifération cellulaire leucosique affecte des aspects assez déroutants.

Nous avons, en effet, rencontré dans certaines leucoses, sous des aspects divers, (association, succession) les types cellulaires suivants :

- C-L VII cellule monocytoïde (en majorité)
 - C L II type myeloblaste
 - C L VIII type monoblaste
 - C L VI type monocyte contourné
- ainsi que, en petit nombre :
- C L V type promyelocyte
 - C L I type hemocytoblaste
- et même, exceptionnellement
- C L III type lymphoblaste

Cet aspect cellulaire est bien connu des hématologistes ayant quelque expérience de la leucose aigüe: il porte à son comble la perplexité du cytologiste.

Certains interprètent cette forme cellulaire comme une leucose à "paramyeloblastes monocytoides" et de ce fait la rattachent à la leucose myeloblastique. D'autres en font une leucose aiguë à monocytes, d'autres encore une leucose polyblastique etc... Notre méthode d'étude ne permet pas de trancher ce problème. Nous préférons rester sur l'interrogative, ne préjugant pas s'il s'agit d'une variété de leucose à myeloblastes, d'une variété de leucose à monocytes, d'une variété de leucose polyblastique, on peut être tout simplement de formes atypiques que l'on devrait suivant les cas rattacher à l'un ou l'autre des principaux types de leucose.

Sans vouloir prendre parti peut-être pouvons-nous signaler que nous avons observé les faits suivants dans cette forme de leucose:

a - En faveur de la thèse myéloblastique le fait que certains éléments sont très riches en grains ainsi que la présence indéniable de myéloblastes en quantités variables. Fait remarquable, déjà signalé par divers auteurs, la moelle est souvent beaucoup plus riche en myéloblastes que le sang, ainsi qu'en promyélocytes et en myélocytes, notamment des lignées éosinophiles et basophiles. Il est vrai qu'il peut s'agir d'une réaction d'irritation et non du processus leucosique lui-même.

Dans certains cas il serait même presque possible de décrire une forme à "myéloblastes dans la moelle et à cellules monocytoides dans le sang. Nous avons eu quelquefois l'impression que les éléments rencontrés dans le sang étaient moins riches en grains que les éléments médullaires analogues, mais cela n'a pas toujours été très net.

b - En faveur de la thèse monocyttaire le fait que bien des éléments rencontrés dans le sang ont tout à fait une morphologie de monocytes, tant par leur cytoplasme que par leur noyau. S'il ne s'agit là que d'une "allure monocytoïde" il faut avouer que cet aspect est particulièrement trompeur.

c - En faveur de la thèse polyblastique le fait que les éléments rencontrés sur les lames de sang sont souvent très différents les uns des autres et qu'il est alors bien difficile d'admettre à première vue qu'il s'agit là d'un seul type d'éléments dont la morphologie varierait dans différentes directions. Ce problème ne se pose guère dans les leucoses à lymphoblastes ou les leucoses à myéloblastes par exemple. Dans ces formes les cellules paraissent, sinon du même type, du moins ne différer entre elles que par une génération à l'intérieur d'une même lignée.

5 - Leucose à monoblastes

Dans un dernier groupe enfin, nous avons tenté d'isoler une leucose à monoblastes. Nous n'avons voulu conserver dans cette forme que les observations où la cytologie faisait état d'une très forte prédominance de C.L. VIII (type monoblaste) dans la moelle et souvent dans le sang, avec en quantité moindre quelques types I et exceptionnellement quelques types VII.

Le type VIII se caractérise comme nous l'avons dit par l'abondance de son cytoplasme et la structure plus ou moins "ratissé" de son noyau. Que ce cytoplasme diminue de taille par suite d'une rétraction de l'élément, que le noyau soit un peu moins typique et l'on conçoit que la cellule devienne difficile à différencier d'un type I (genre hémocytoblaste). Pour être facilement reconnus les types VIII devront être recherchés dans la partie la plus mince du frottis, en fin d'étalement, c'est là où leur morphologie présentera nettement sa particularité.

C - ETUDE COMPAREE DES DIFFERENTES FORMES

Ayant défini par hypothèse au moyen de la cytologie 5 types de leucose aigüe parmi les 100 cas que nous avons étudiés, nous allons maintenant nous efforcer de voir si à ces types cytologiques correspondent des différences de répartition suivant l'âge, le sexe, etc... ainsi que des différences dans la symptomatologie clinique, les caractères biologiques, l'évolution et la sensibilité à la thérapeutique.

a - Répartition

1 - Répartition suivant l'âge (fig.1 et 2)

Si nous prenons 15 ans comme limite d'âge entre enfants et adultes, nous nous trouvons en présence de 80 cas chez l'enfant pour 20 cas chez l'adulte.

Nous avons dit plus haut que cette statistique globale ne nous paraissait avoir aucune valeur étant donné le recrutement de nos malades, nettement plus important parmi les enfants que parmi les adultes.

L'étude comparée des fréquences des différentes formes de leucose à l'intérieur de chaque catégorie suivant l'âge semble par contre intéressante.

En effet, nous avons rencontré chez l'enfant 67 cas de leucose lymphoblastique, 3 cas de leucose à promyelocytes, 2 cas de leucose à myeloblastes, 1 cas de leucose à cellules monocytoïdes, 1 cas de leucose à monoblastes.

Cette répartition confirme l'impression générale que nous avons eue au cours de ce travail, à savoir la très forte prédominance de la leucose lymphoblastique chez l'enfant. Bien que beaucoup moins fréquente, la leucose à promyelocytes nous semble se rencontrer assez souvent aussi chez l'enfant, tandis que les autres formes sont assez rares.

Chez l'adulte, nous avons noté 5 cas de leucose à lymphoblastes, 3 leucoses à promyelocytes, 3 leucoses à myeloblastes, 5 leucoses à cellules monocytoïdes, 4 leucoses à monoblastes. Le nombre de cas étudiés est ici trop faible pour qu'on puisse en retenir autre chose que le polymorphisme probable de la leucose chez l'adulte.

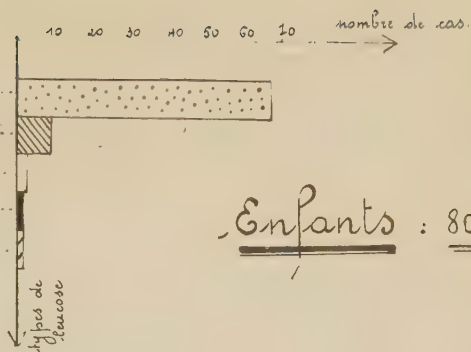
2 répartition suivant le sexe (fig.3 et 4)

La répartition des cas suivant le sexe des malades nous a donné 44 cas dans le sexe masculin pour 56 cas dans le sexe féminin.

En séparant chaque forme de leucose, nous avons obtenu 34 cas de leucose lymphoblastique dans le sexe masculin pour 38 cas dans le sexe féminin, 4 cas de leucose à promyelocytes dans le sexe masculin pour 8 cas dans le sexe féminin, 3 cas de leucose à myeloblastes dans le sexe masculin pour 2 cas dans le sexe féminin, 3 cas de leucose à cellules monocytoïdes dans chaque sexe, 5 cas de leucose à monoblastes dans le sexe féminin. Bien que notre statistique ne comporte pas de leucose à monoblastes chez l'homme, il en a été observé deux cas dans le service, mais qui n'ont pu trouver place dans notre travail en raison de l'insuffisance de leurs commémoratifs.

Leucose à lymphoblastes.....
 Leucose à promyélocytes.....
 Leucose à myéloblastes.....
 Leucose à cellules monocytoïdes.....
 Leucose à monoblastes.....

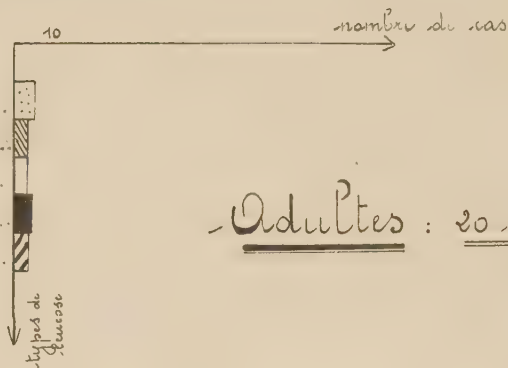
- fig. 1 -



Enfants : 80 cas

Leucose à lymphoblastes.....
 Leucose à promyélocytes.....
 Leucose à myéloblastes.....
 Leucose à cellules monocytoïdes.....
 Leucose à monoblastes.....

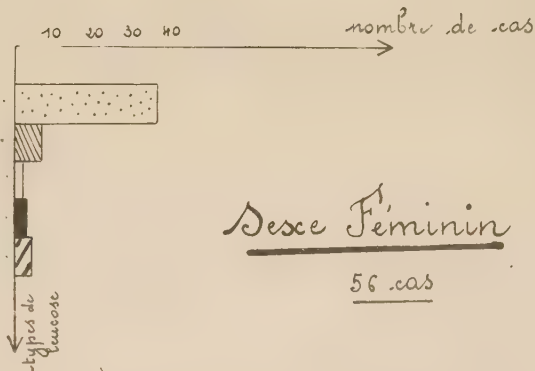
- fig. 2 -



Adultes : 20 cas

Leucose à lymphoblastes.....
 Leucose à promyélocytes.....
 Leucose à myéloblastes.....
 Leucose à cellules monocytoïdes.....
 Leucose à monoblastes.....

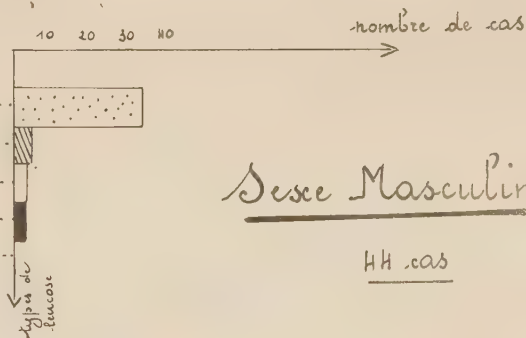
- fig. 3 -



Sexe Féminin
56 cas

Leucose à lymphoblastes.....
 Leucose à promyélocytes.....
 Leucose à myéloblastes.....
 Leucose à cellules monocytoïdes.....
 Leucose à monoblastes.....

- fig. 4 -



Sexe Masculin
44 cas

Age et Sexe

3 - Répartition suivant les groupes sanguins (fig 5 et 6)

Nous avons comparé la fréquence des groupes sanguins chez nos 100 malades avec les chiffres moyens de la répartition des groupes sanguins dans la population française. Parmi nos 100 malades 95 ont eu leur groupe sanguin déterminé, nous avons noté : 33 groupe A, 10 groupe B, 44 groupe O, 8 groupe AB. En moyenne la répartition des groupes sanguins dans la population française est la suivante : A 46,8% - B 6,4 % - O 42,8 % - AB 4 %.

4 - Répartition saisonnière (fig.7,8,9)

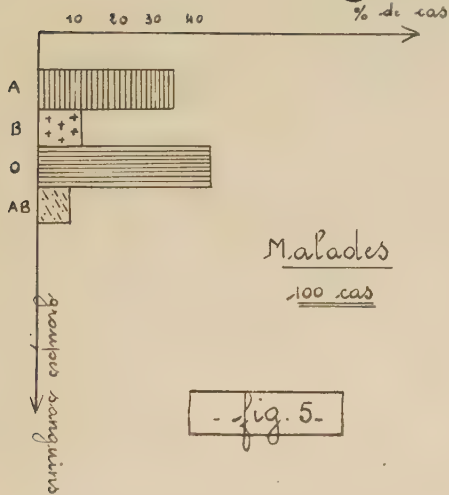
Nous avons tenté d'évaluer avec le plus d'exactitude possible la date de début de chaque leucose. Cette détermination n'a pas toujours été facile. En effet dans certains cas nous avons rencontré, précédant le diagnostic de la leucose une série de symptômes morbides que l'on ne pouvait ni rattacher avec certitude à la maladie, ni l'en exclure formellement. Dans un premier temps nous avons étudié la répartition saisonnière de l'ensemble de nos cas. Celle-ci nous a fourni les résultats suivants: 14 cas débutant en Janvier, 3 en Février, 9 en Mars, 8 en Avril, 8 en Mai, 7 en Juin, 6 en Juillet, 7 en Aout, 12 en Septembre, 6 en Octobre, 5 en Novembre 9 en Décembre.

14 cas se situent en Janvier et 12 en Septembre. Doit on y voir un hasard ou le rôle favorisant de l'hiver dans le premier cas, de la fatigue des vacances dans le deuxième ? La répartition des dates de début de la leucose lymphoblastique (72 cas) nous donne les résultats suivants : Janvier 12 cas, Février 1, Mars 8, Avril 6, Mai 7, Juin 6, Juillet 4, Aout 4, Septembre 5, Octobre 5, Novembre 1, Décembre 8. Quant aux leucoses à promyélocytes (12 cas) elles ont débuté ainsi: Janvier 1 cas, Février 2 cas, Mars 0, Avril 1, Mai 1, Juin 1, Juillet 0, Aout 0, Septembre 4, Octobre 1, Novembre 0, Décembre 1.

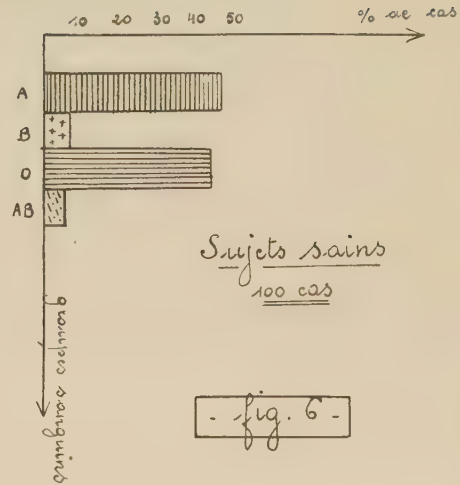
5 - Répartition suivant les antécédents

Les antécédents dans les leucoses aiguës faisant actuellement l'objet d'une étude particulièrement soignée par l'un d'entre nous, nous ne nous sommes pas particulièrement attachés à leur recherche chez nos malades. Dans notre population à prédominance infantile, nous avons simplement relevé, quand elles étaient mentionnées, les irradiations, les affections banales de l'enfance, et les vaccinations. Dans le cas de la leucose à lymphoblastes (72 cas) 5 enfants avaient été antérieurement irradiés. Nous avons ensuite retrouvé dans 26 cas la rougeole, dans 20 cas la coqueluche, dans 19 cas la varicelle, dans 7 cas les oreillons, dans 2 cas la rubéole. La plupart du temps les enfants avaient présenté plusieurs de ces affections. Des otites et des adénoïdites ont été aussi fréquemment signalées. La vaccination antivariolique a été retrouvée dans 20 cas, la vaccination antidiphtérique, antitétanique dans 14 cas, la vaccination antityphoparatyphoïdique dans 11 cas, la vaccination anticoquelucheuse dans 2 cas. Au point de vue morbidité tuberculeuse, nous avons noté, toujours dans la leucose à lymphoblastes, 22 cuti négatives, 6 cuti positives, après primo-infection et 5 cuti positives après B.C.G. Des constatations analogues ont été faites dans les autres formes de leucose.

— Groupes Sanguins —

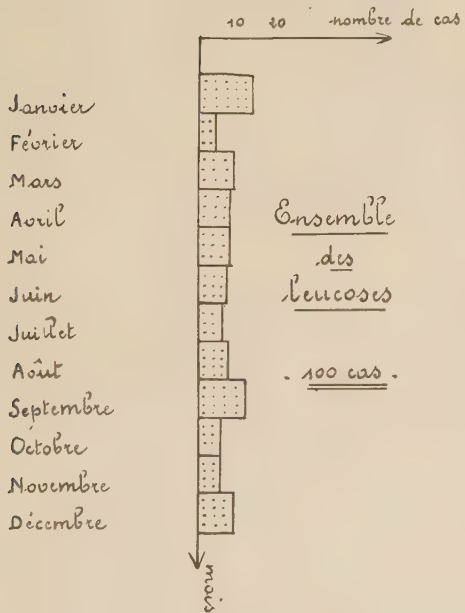


- fig. 5 -

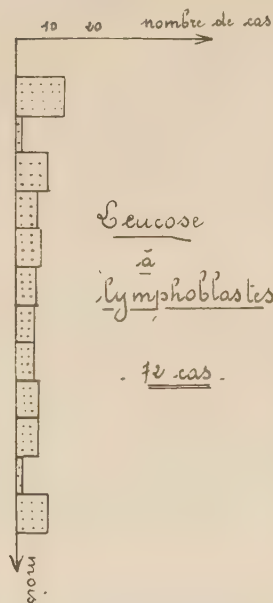


- fig. 6 -

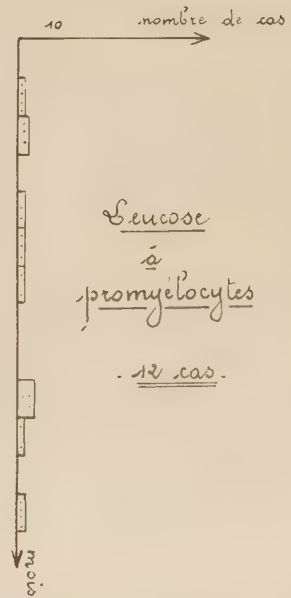
— Dates de début —



- fig. 7 -



- fig. 8 -



- fig. 9 -

b - Fréquence des symptômes

Après avoir envisagé la répartition des 5 formes cytologiques de leucose, nous avons tenté de comparer la fréquence des divers signes cliniques et biologiques dans ces diverses formes.

Nous avons été considérablement gênés dans cet essai par le nombre très inégal de malades dont nous disposions dans chaque forme de leucose. Si en effet nos 72 cas de leucose à lymphoblastes nous permettent d'évaluer avec une assez grande probabilité la fréquence de tel ou tel signe clinique ou biologique dans cette forme de leucose, par contre, les 12 cas de leucose à promyelocytes, et plus encore les 5 ou 6 cas des autres formes de leucose, ne nous paraissent donner que très approximativement une image représentative de ces formes cytologiques. Nous nous sommes néanmoins efforcés de rechercher si un signe ou un ensemble de signes ne paraissait pas dominer certains tableaux cliniques, leur donnant par là une individualité plus ou moins nette à l'intérieur du cadre général des leucoses aiguës. Nous envisagerons successivement les signes qui paraissent être en relation directe avec l'envahissement par le processus leucocytaire, puis ceux qui semblent dus à l'insuffisance médullaire associée ou à ses conséquences.

Symptômes directs

a - signes d'hyperplasie lymphoïde

1 - adénomégalias (fig. 10)

La présence d'adénopathies dans les leucoses est certainement un des caractères cliniques les plus difficiles à apprécier à sa juste valeur.

On risque en effet de tomber dans deux excès; d'une part, la recherche systématique d'une adénopathie dans une leucose conduit à en découvrir dans de nombreux cas, qu'elle soit discrète ou importante; d'autre part, le fait de ne tenir compte que des adénopathies très volumineuses conduit à négliger certaines hypertrophies ganglionnaires qui, bien que minimes, ne sont peut-être pas dépourvues d'intérêt.

C'est ainsi que nous avons relevé dans les 72 cas de leucose à lymphoblastes, 57 cas où des ganglions ont été décelés. Cependant, ils n'atteignaient un seuil significatif que dans 50 cas environ. Dans les 12 cas de leucose à promyelocytes, 3 cas seulement avaient des adénomégalias véritables, 5 autres cas présentant des "micropolyadénopathies diffuses", d'interprétation équivoque. Dans les 5 cas de leucose myeloblastique, 2 adénopathies notables, 2 autres discrètes; dans les 6 cas de leucose à cellules monocytoides, 3 adénopathies notables, 3 autres discrètes. Enfin, dans les 5 cas de leucose à monoblastes, 2 adénopathies notables et une discrète.

Le schéma comparatif (exprimé en pourcentage,) des adénomégalias significatives dans les divers types de leucose montre leur présence dans environ la moitié des cas.

Il semble également que les leucoses à lymphoblastes soient plus particulièrement riches en ce symptôme, tandis que les leucoses à promyelocytes ne le présenteraient que plus rarement.

2 - Splénomégalie (Fig.11)

L'appréciation des splénomégalies offre moins de difficultés. Dans nos 72 cas de leucose à lymphoblastes nous avons noté cette splénomégalie 57 fois, dans nos 12 leucoses à promyélocytes 2 fois, dans nos 5 leucoses à myéloblastes 1 fois, dans nos 6 leucoses à cellules monocytoïdes 6 fois, enfin dans nos 5 leucoses à monoblastes, 1 fois. Si nous traçons le diagramme des fréquences de ce symptôme, nous retrouvons ici un aspect analogue à celui observé pour les adénopathies, à savoir la prédominance de l'atteinte dans la leucose à lymphoblastes, sa rareté au contraire dans la leucose à promyélocytes.

L'hypertrophie splénique revêt des degrés divers suivant les sujets; le plus souvent celle est assez modérée et indolore.

b - signes d'hyperplasie médullaire

1 - Cellules leucosiques médullaires (fig.12)

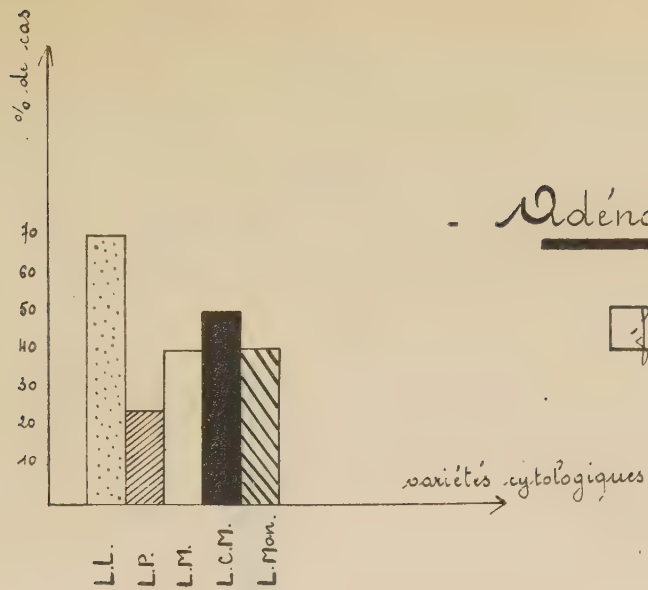
La présence de cellules leucosiques en taux notable dans la moelle osseuse étant un des éléments essentiels du diagnostic de la leucose aigüe, tous nos cas ont rempli obligatoirement cette condition.

La plupart du temps, le taux des cellules leucosiques dans la moelle était tel qu'un simple coup d'oeil sur la lame imposait le diagnostic. A titre d'exemple, nous avons évalué le nombre de cas où sur 100 cellules numérotées dans la moelle, plus de 80 étaient des cellules leucosiques. Un tel envahissement s'est produit dans 58 leucoses à lymphoblastes sur 72, dans 9 leucoses à promyélocytes sur 12, dans 4 leucoses à myéloblastes sur 5, dans 5 leucoses à cellules monocytoïdes sur 6, dans 4 leucoses à monoblastes sur 5.

Dans le cas où les cellules leucosiques n'atteignaient pas 100%, nous avons rencontré à côté d'elles les éléments qu'on observe habituellement dans une moelle: quelques cellules de la lignée myéloïde, quelques érythroblastes, quelques monocytes, lymphocytes et plasmocytes. Les formes très jeunes étaient rares dans ces séries, par contre il ne semblait pas y avoir d'hiatus dans les formes plus évoluées. L'ensemble des cellules non leucosiques donnait plus l'impression d'un reliquat de moelle normale plutôt que du résultat d'une maturation exceptionnelle de quelques cellules leucosiques.

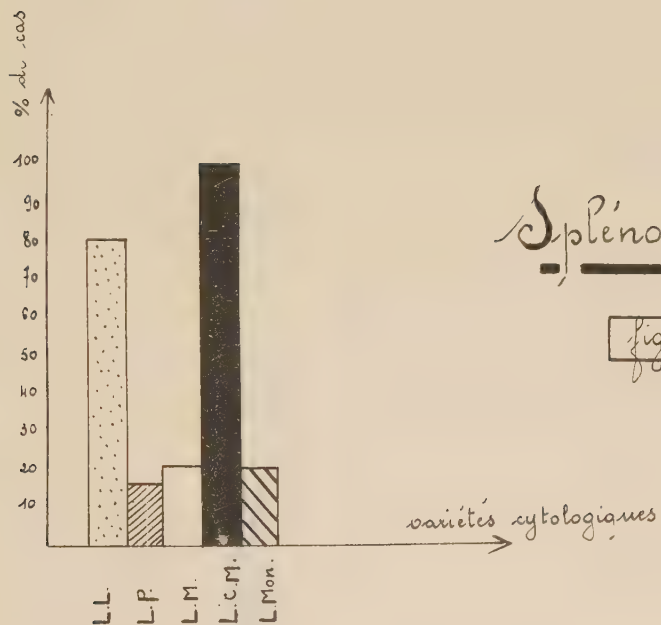
2 - Douleurs osteo articulaires (Fig.13)

Les douleurs osseuses et osteo articulaires représentent des signes bien connus des leucoses. Chez l'enfant, lorsqu'elles surviennent dans la première phase de la maladie, elles sont prises fréquemment pour des "douleurs de croissance". Leur persistance fait ensuite évoquer le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu, si leur acuité n'oriente pas vers une osteomyélite aigüe. La vitesse de sédimentation, souvent recherchée dans la première hypothèse, est accélérée dans les leucoses comme dans la maladie de Bouillaud. Il faut que l'attention du médecin soit attirée par d'autres symptômes cliniques, intensité de la pâleur, adénopathies, hépatomégalie et splénomégalie, pour qu'il demande un hémogramme qui éclaire le diagnostic. L'erreur avec le rhumatisme articulaire aigu est d'autant plus fâcheuse qu'elle conduit dans bien des cas à une thérapeutique cortisonique. Celle-ci, bien que souvent conduite à des doses trop faibles



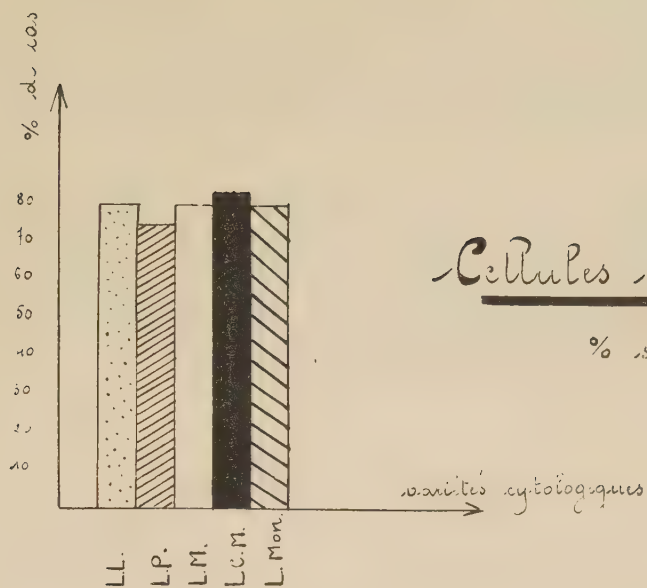
- Adénopathies -

fig. 10



Splénomégalie

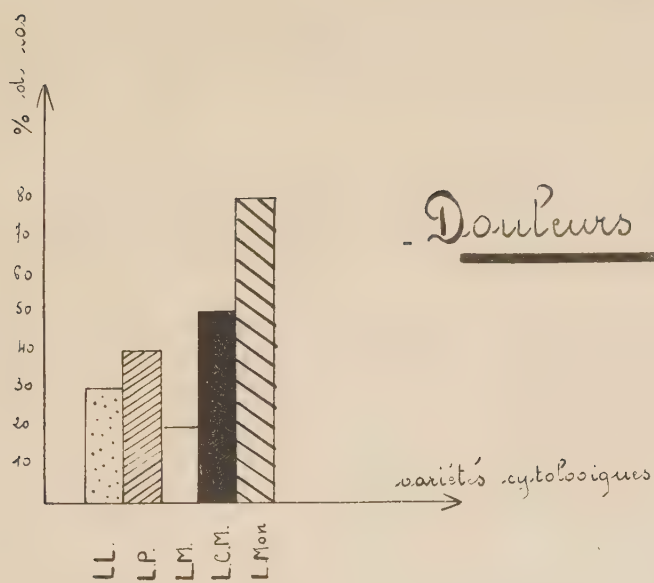
fig. 11



Cellules Leucosiques médullaires.

% supérieur à 80%

fig. 12



Douleurs osseuses.

fig. 13

pour une leucose, agit néanmoins sensiblement sur les formes lymphoblastiques de leucose. Une semi rémission peut être ainsi apportée, accompagnée de la disparition des cellules leucosiques du sang. On conçoit alors la difficulté du diagnostic si un hémogramme est demandé à cette époque. Bien souvent, ce ne sera que plus tard, à l'occasion d'une rechute, que le diagnostic de leucose pourra être porté. Au cours de notre travail nous avons rencontré cette erreur de diagnostic avec le rhumatisme articulaire aigu dans un nombre non négligeable de cas.

Quand elles ne sont pas présentes au début de la maladie, les douleurs osseuses peuvent survenir au cours des rechutes de certaines leucoses lymphoblastiques. Leur acuité ou leur persistance sont parfois extrêmement pénibles pour les malades. Le meilleur moyen de les soulager paraît être la thérapeutique cortisonique, en particulier la prédnisone. Dans quelques cas rebelles à ce médicament, R 875 a pu donner quelques résultats.

c - signes divers

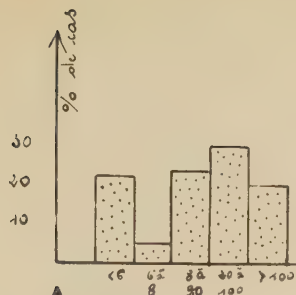
1 - Leucocytose avec hémoblastose sanguine (Fig.14 à 23)

Le chiffre des leucocytes s'est révélé essentiellement variable au cours de nos 100 cas de leucose aiguë. Nous avons rencontré tous les aspects, leucopénie, chiffre normal de leucocytes, leucocytose faible, modérée ou très forte.

Dans la leucose à lymphoblastes (72 cas) (Fig.14) nous avons noté 15 cas avec moins de 6.000 leucocytes par mm³, 4 cas avec 6 à 8000 leucocytes, 17 cas avec 8 à 20.000, 21 cas avec 20 à 100.000, enfin 15 cas avec plus de 100.000 leucocytes. Le chiffre le plus bas a été de 1000 leucocytes, le plus élevé de 615.000.

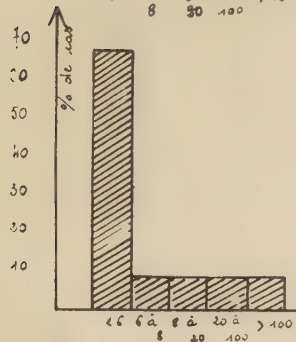
L'examen du diagramme des fréquences de ces taux de leucocytes laisse penser que, si tous les chiffres peuvent se rencontrer, deux formes seraient néanmoins plus fréquentes : formes hyperleucocytaires, en particulier de 20 à 100.000 leucocytes, et formes leucopéniques (moins de 6.000 leucocytes).

Le taux des cellules leucosiques, exprimé en chiffre absolu par mm³, est également intéressant à considérer (fig.19). Il est classique de décrire dans la leucose une forme "aleucémique" ou "cryptoleucose" dans laquelle les cellules leucosiques ne se rencontrent pas dans le sang. Nous avons rencontré cette éventualité dans la leucose à lymphoblastes pour 5 malades sur 72. Dans ces 5 cas, la formule sanguine montrait une leucopénie; en outre, la neutropénie absolue étant plus marquée que la lymphopénie absolue, il en résultait une lymphocytose relative. C'est ainsi que l'un de nos malades avait 1000 leucocytes dont 88% de lymphocytes, un autre 1800 leucocytes dont 74% de lymphocytes, deux autres 2600 leucocytes avec respectivement 81 et 88% de lymphocytes; enfin un dernier avait 3.600 leucocytes, dont 64% de lymphocytes. La majorité de nos malades (67 cas) ont présenté cependant la forme "leucémique" de la leucose. Le nombre des cellules leucosiques a été très variable cependant puisque 20 observations de leucose à lymphoblastes en avaient moins de 5000 par mm³, 14 de 5 à 20.000, 17 de 20 à 100.000 et 14 plus de 100.000.



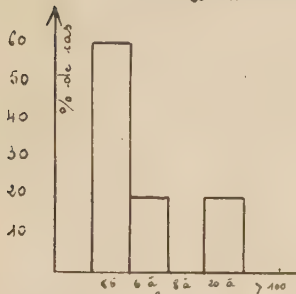
- Leucose à lymphoblastes = 72 cas

fig. 14



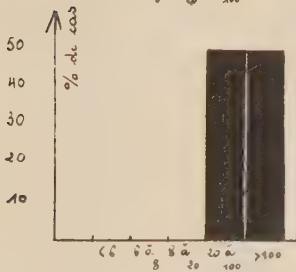
- Leucose à promyélocytes = 12 cas

fig. 15



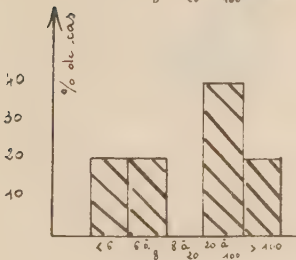
- Leucose à myéloblastes = 5 cas

fig. 16



- Leucose à cellules monocytoides = 6 cas

fig. 17



- Leucose à monoblastes = 5 cas

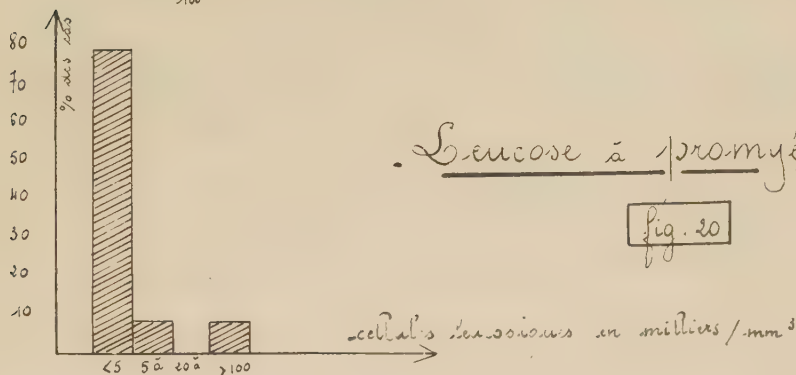
fig. 18

③ Leucocytes ③



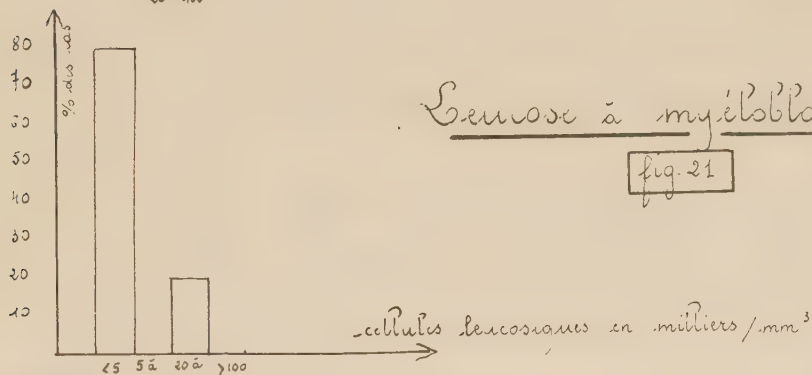
- Leucose à lymphoblastes = 72 cas

fig. 19



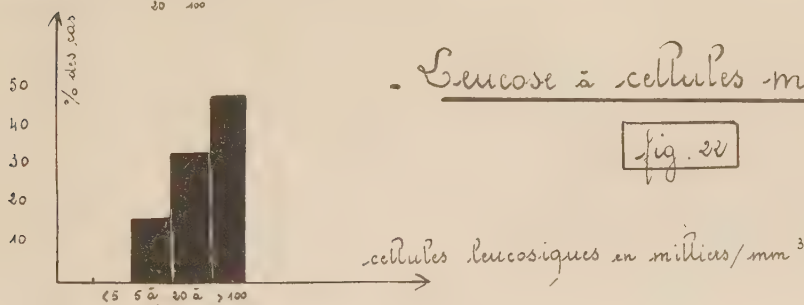
- Leucose à promyélocytes = 12 cas

fig. 20



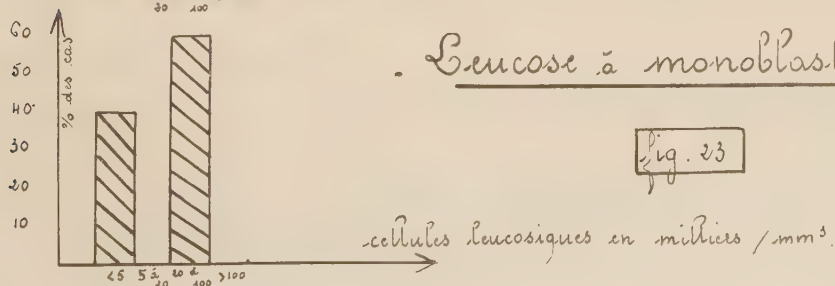
- Leucose à myéloblastes = 5 cas

fig. 21



- Leucose à cellules monocytoïdes = 6 cas

fig. 22



- Leucose à monoblastes = 5 cas

fig. 23

2 Cellules leucosiques dans le sang 2

Dans la leucose à promyélocytes (Fig.15), nous avons rencontré 8 cas avec moins de 6.000 leucocytes par mm³, un cas avec 6 à 8000, un cas avec 8 à 20.000 un cas avec 20 à 100.000, un cas avec plus de 100.000 leucocytes.

Si tous les chiffres peuvent ici se rencontrer, peut-être les formes leucopéniques paraissent-elles relativement fréquentes.

Le chiffre des cellules leucosiques a été assez variable (Fig.20). Un cas de leucose "aleucémique" a été rencontré. Il s'agissait ici d'une forme hyperleucocytaire (72.000 leucocytes) ayant évolué en 3 jours dans un tableau de coma neurohémorragique. Dans neuf cas, le chiffre des cellules leucosiques était inférieur à 5.000, dans un cas il était compris entre 5 et 20.000; dans un dernier cas, il atteignait 230.000.

De même dans la leucose à myéloblastes (Fig.16) nous avons noté 3 cas avec moins de 6.000 leucocytes, un cas avec 6 à 8000, un cas avec 20 à 100.000. Le chiffre des cellules leucosiques (Fig.21) est demeuré inférieur à 5.000 dans 4 cas, il a atteint 22.000 dans un dernier cas.

Dans la leucose à cellules monocytoides (Fig 17) par contre, le chiffre des leucocytes s'est révélé sensiblement plus élevé dans nos 6 cas : aucun d'entre eux n'a présenté moins de 20.000 leucocytes, 3 cas en ont eu de 20 à 100.000, 3 autres dépassaient 100.000 leucocytes, l'un de ces derniers atteignant 456.000.

Le chiffre des cellules leucosiques (Fig.22) a été également particulièrement élevé. Dans 3 cas, il s'est trouvé compris entre 20 et 100.000, dans 3 cas il a dépassé 100.000 éléments.

Enfin, dans la leucose à monoblastes (Fig.18) nous avons rencontré des chiffres de leucocytes assez variés : 1 cas avec moins de 6000 leucocytes, un cas avec 6 à 8000, 2 cas avec 20 à 100.000, un cas avec plus de 100.000 leucocytes. Le chiffre des cellules leucosiques (Fig 23) a été deux fois inférieur à 5000, 3 fois il a été compris entre 20 et 100.000 éléments.

2 - Hépatomégalie (Fig.24)

L'hypertrophie du foie a pu être retrouvée dans un nombre non négligeable de nos cas. Chez l'enfant, elle a pu être rapportée avec beaucoup de probabilité au processus leucosique, chez l'adulte au contraire, l'existence d'un éthylysme dans quelques cas a pu faire douter de sa signification.

42 cas de leucose à lymphoblastes sur 72 présentaient une hépatomégalie, 2 cas de leucose à promyélocytes sur 12, un cas de leucose à myéloblastes sur 5, 5 cas de leucose à cellules monocytoides sur 6 en présentaient également. Il n'en était fait état dans aucun de nos 5 cas de leucose à monoblastes.

3 - gingivite hypertrophique

L'atteinte des gencives constitue un des signes les plus classiques de la leucose aigüe.

D'un point de vue théorique, il serait très important de bien différencier deux catégories de lésions gingivales : d'une part, les ulcérations et lésions inflammatoires (bactériennes et mycosiques) dues à l'agranulocytose ou conséquences des thérapeutiques par les antibiotiques en particulier; et d'autre part, la gingivite hypertrophique liée à l'infiltration des gencives par les cellules leucosiques.

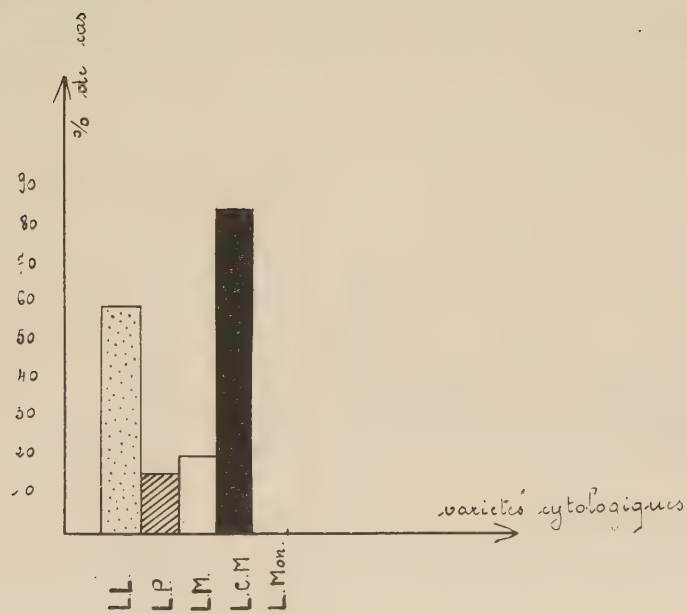


fig. 24.

2 Hépatomégalie 2

Une telle différenciation paraît difficile en pratique pour bien des cas. Dans les leucoses à monoblastes cependant il nous a semblé que les lésions des gencives étaient particulièrement plus hypertrophiques et plus hémorragiques que dans les autres formes.

Symptômes indirects

a) signes d'hyperplasie lymphoïde

Nous n'avons pas attaché d'importance particulière aux signes indirects d'hyperplasie lymphoïde, en raison de la difficulté de leur interprétation pratique. Il faut cependant signaler que des accidents divers, tels que les occlusions intestinales, sont parfois rencontrés, en particulier au cours de l'évolution des leucoses traitées.

b) signes d'hyperplasie médullaire

1 - anémie (Fig.25 à 29)

L'anémie constitue un des symptômes les plus constants de la leucose aigüe. Parmi nos 100 cas, nous n'en n'avons rencontré que 3 où le chiffre des globules rouges était supérieur à 4.000.000 par mm³.

Nous avons cherché à comparer l'intensité de cette anémie dans les différentes formes de leucose, en comptant chaque fois le nombre de cas où les hématies étaient comprises entre 1 et 2 millions, puis en 2 et 3 millions, enfin, entre 3 et 4 millions.

C'est ainsi que dans la leucose à lymphoblastes (Fig.25) :

- 25 cas avaient un chiffre d'hématies entre 1 et 2.000.000
- 32 cas entre 2 et 3 millions
- 12 cas entre 3 et 4 millions.

Le plus grand nombre de cas avait donc un chiffre d'hématies voisin de 2.000.000 par mm³.

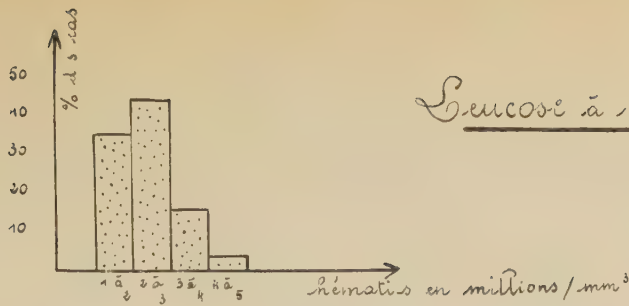
Dans la leucose à promyélocytes (Fig.26) les observations que nous avons étudiées mentionnaient une anémie peut-être encore plus sévère puisque 8 cas sur 12 avaient de 1 à 2 millions de globules rouges, 3 cas de 2 à 3 millions et 1 cas de 3 à 4 millions .

Aspect sensiblement analogue dans la leucose à myéloblastes (Fig.27): 4 cas avec 1 à 2.000.000 d'hématies, 1 cas avec 2 à 3.000.000.

Dans nos 6 cas de leucose à cellules monocytoides (Fig.28), l'anémie paraît un peu moins forte, comme dans les leucoses à lymphoblastes. Entre 1 et 2 millions d'hématies 2 cas, entre 2 et 3 millions 3 cas, entre 3 et 4 millions 1 cas.

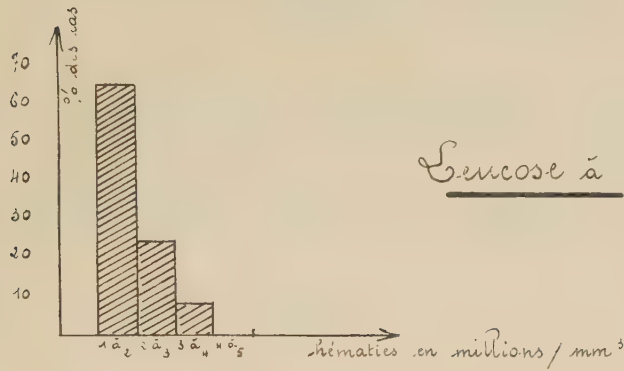
Cette tendance vers une anémie moins forte paraît s'accroître avec la leucose à monoblastes (Fig.29): aucun cas entre 1 et 2 millions, 2 cas entre 2 et 3 millions, 3 cas entre 3 et 4 millions de globules rouges.

Dans l'ensemble de nos cas, l'anémie, si remarquable par son intensité, était normochrome. Une érythroblastose l'accompagnait dans 16 cas sur 72 leucoses



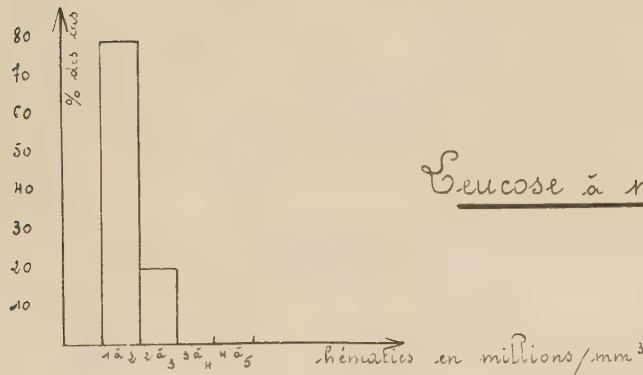
Leucose à lymphoblastes : 12 cas

fig. 25.



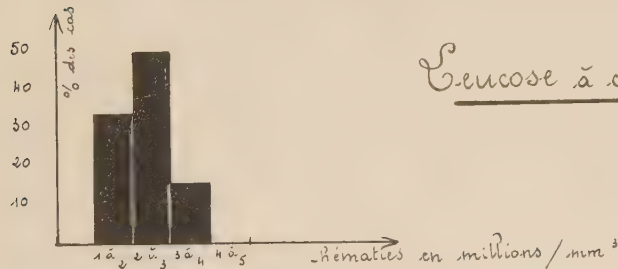
Leucose à promyélocytes : 12 cas

fig. 26.



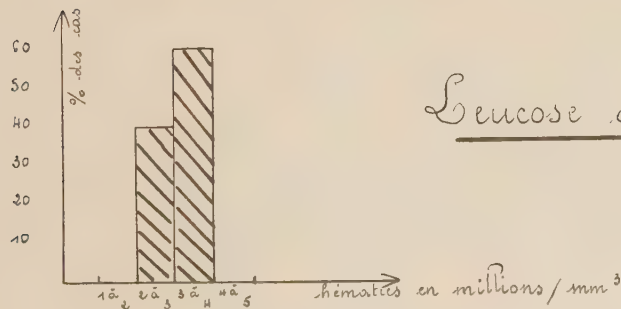
Leucose à myéloblastes : 5 cas

fig. 27.



Leucose à cellules monocytoïdes : 6 cas

fig. 28.



Leucose à monoblastes : 5 cas

fig. 29.

o Anémie o

à lymphoblastes, dans 4 cas sur 12 leucoses à promyelocytes, dans 1 cas sur 5 leucoses à myeloblastes, enfin dans 1 cas sur 5 leucoses à monoblastes (nous n'en n'avons pas rencontré dans les leucoses à cellules monocytoïdes.)

Cette érythroblastose très inconstante puisqu'on ne la trouve que dans 1/5 des cas environ, était toujours très discrète, oscillant le plus souvent de 2 à 5 éléments pour 100 leucocytes, et représentée par des érythroblastes polychromatophiles d'aspect sensiblement normal.

Le diagnostic d'érythroleucose ne peut valablement être évoqué devant ces quelques érythroblastes sans malformations. Leur passage dans le sang qui s'observe surtout au début de leucose, s'accompagne parfois du passage de quelques éléments granuleux immatures, myelocytes en particulier. Les uns et les autres ont probablement même signification, témoignant d'une perturbation de la diabase médullaire bouleversée par le processus leucosique.

Pâleur - asthénie - dyspnée

Conséquence de l'anémie si souvent intense, la pâleur est un des signes cliniques les plus importants de la leucose. Bien que cette notion soit classique, nous ne croyons pas inutile de dire que nous avons été frappés par la place qu'occupe celle-ci dans le syndrome révélateur de la leucose. Un très grand nombre d'observations mentionnent une "pâleur extrême, impressionnant l'entourage, comme le médecin consulté, aussi bien par son intensité que par la rapidité de son installation".

Ce symptôme dominant révélateur de l'anémie incite à demander l'hémogramme qui va permettre le diagnostic de leucose.

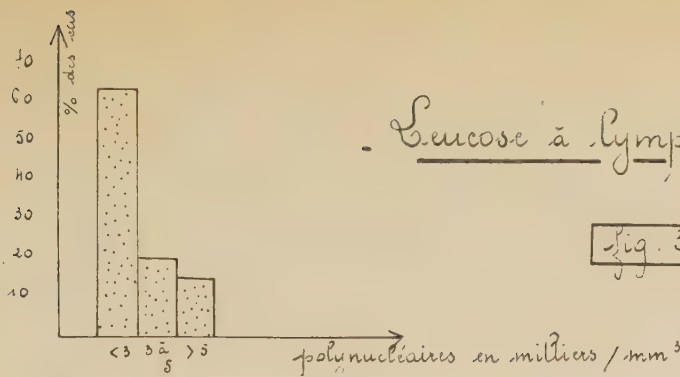
Accompagnant la Pâleur, l'asthénie est notée dans presque tous les cas, mais c'est un symptôme moins évocateur, de même que la dyspnée, la tachycardie et les multiples manifestations fonctionnelles de la carence en globules rouges.

2 - Neutropénie (Fig.30 à 35)

Afin d'estimer avec plus d'exactitude le taux des polynucléaires dans les différentes formes de leucose aigüe, nous avons exprimé le taux de ces éléments en chiffre absolu par mm³.

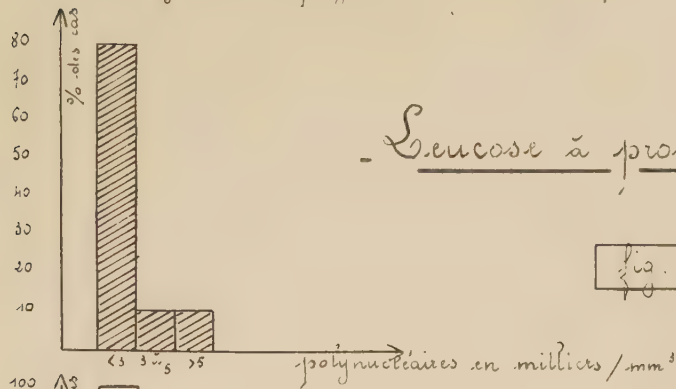
En admettant qu'un chiffre moyen de 3 à 5000 polynucléaires par mm³ puisse être considéré comme normal tant chez l'enfant que chez l'adulte, nous avons réparti les chiffres de polynucléaires de chaque leucose sur 3 colonnes : granulopénie (moins de 3.000) taux normal (3 à 5000); polynucléose (plus de 5000). Dans nos 72 cas de leucose lymphoblastique (Fig 30 et 35), nous avons rencontré 46 malades ayant moins de 3000 polynucléaires par mm³, 14 en ayant de 3 à 5000, 12 plus de 5000. Encore faut-il préciser que dans ces 12 derniers cas, 9 avaient de 5 à 10.000 polynucléaires, 2 en avaient 15.000, le dernier 22.000. Les trois plus fortes polynucléoses se sont rencontrées dans des observations où le chiffre des leucocytes atteignait 131.000 dans un cas, 615.000 dans l'autre, 556.000 dans le troisième.

Sur nos 12 cas de leucose à promyélocytes (Fig.31), 10 avaient moins de 3000 polynucléaires, 1 de 3 à 5000, 1 autre enfin 35.000 polynucléaires. Ce dernier cas correspond à une forme hypermaligne de leucose à promyélocytes l'évo-



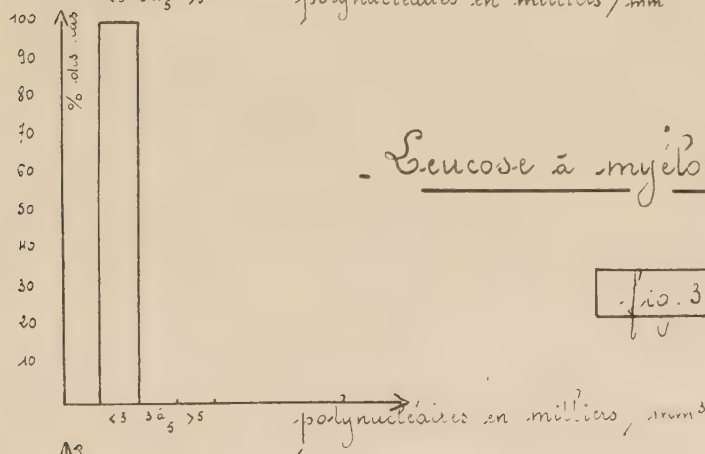
- Leucose à Lymphoblastes : 72 cas

fig. 30



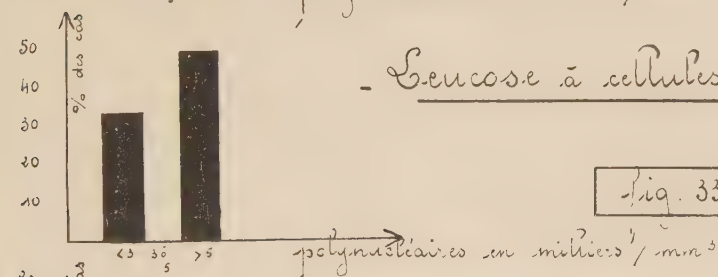
- Leucose à promyélocytes : 12 cas

fig. 31



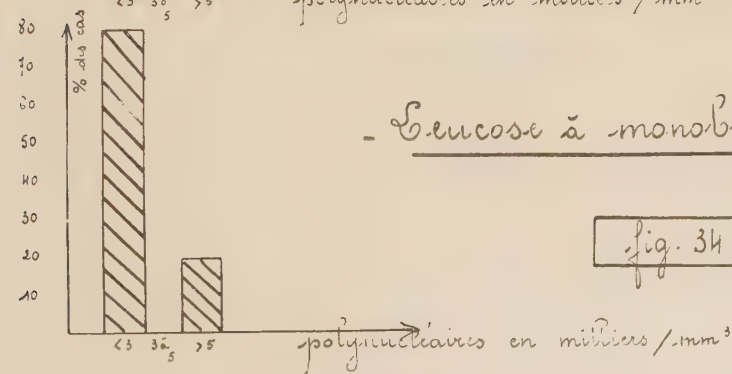
- Leucose à myéloblastes : 5 cas

fig. 32



- Leucose à cellules monocytoïdes : 6 cas

fig. 33



- Leucose à monoblastes : 5 cas

fig. 34

2 Polynucléaires 2



- Fig. 35 -

Neutropénie
dans la Leucosé aiguë
Lymphoblastique

lution n'ayant duré que 3 jours dans un tableau de syndrome neurohémorragique suraigu.

Dans nos 5 cas de leucose à myéloblastes (Fig.32), la polynucléose est restée inférieure à 3.000; dans nos 6 cas de leucose à cellules monocytoides (Fig.33) deux ont présenté moins de 3000 polynucléaires, un de 3 à 5000, trois plus de 5000 (8000, 9000 et 23000). Enfin, dans nos 5 cas de leucose à monoblastes (Fig.34) 4 avaient moins de 4000 polynucléaires, un seul plus de 5000.

Cette rapide étude du taux des polynucléaires dans les leucoses aiguës, nous montre que la neutropénie est un caractère extrêmement fréquent, mais sans être néanmoins aussi constant que le suggère la simple évaluation du pourcentage de ces éléments dans la formule leucocytaire, pourcentage qui est généralement inférieur à 10%.

Lymphocytes et monocytes

Nous avons également évalué en chiffre absolu le taux des lymphocytes et des monocytes dans diverses formes de leucose.

Dans la leucose à lymphoblastes (72 cas Fig.36), nous avons noté une lymphopénie absolue (moins de 10.000 éléments par mm³) dans 9 cas dont 6 étaient totalement dépourvus de lymphocytes; 17 cas avaient un chiffre de lymphocytes sensiblement normal (de 1000 à 2500), tandis que 46 avaient une lymphocytose vraie autour de 5 à 10.000 lymphocytes, et même beaucoup plus.

En ce qui concerne les monocytes (Fig.41), 52 cas avaient une monocytopénie vraie (moins de 200 éléments par mm³), 9 cas avaient de 2 à 500 éléments, 11 cas plus de 500 éléments.

Dans la leucose à promyélocytes (Fig.37), un cas n'avait pas de lymphocytes, 8 cas avaient une lymphocytose normale (1000 à 2500), 3 cas un chiffre de lymphocytes supérieur à 2500. Quant aux monocytes (Fig.42), dans 10 cas, ils étaient inférieurs à 200, une fois ils étaient compris entre 200 et 500, une fois ils étaient supérieurs à 500.

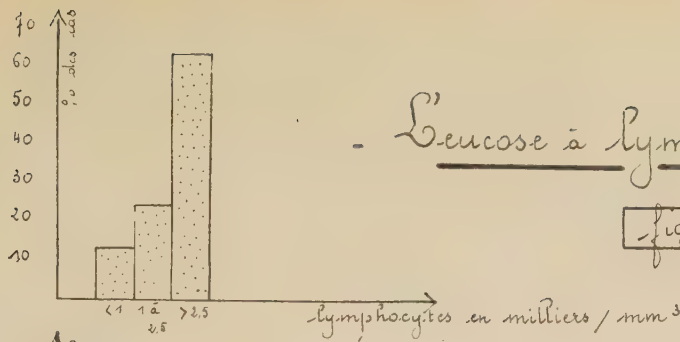
La leucose à myéloblastes (Fig. 38) nous a donné la répartition suivante : moins de 1000 lymphocytes dans 2 cas, de 1000 à 2500 dans 1 cas. Tous les cas avaient moins de 200 monocytes (Fig.43).

Le leucose à cellules monocytoides (Fi. 39) comprenait 1 cas sans lymphocytes, 1 cas avec un chiffre de lymphocytes normal (1000 à 2500), 4 cas avec plus de 2500 lymphocytes. Dans 2 cas, le chiffre des monocytes était inférieur à 200 (Fig.44), dans 1 cas il était compris entre 2 et 500, dans 3 cas il dépassait 500 éléments.

Enfin, dans la leucose à monoblastes (Fig.40), nous avons noté une lymphopénie véritable, un chiffre normal, 3 chiffres dépassant 2500 par mm³. Trois malades avaient moins de 200 monocytes (Fig.45), un malade de 200 à 500, un dernier enfin plus de 500 monocytes.

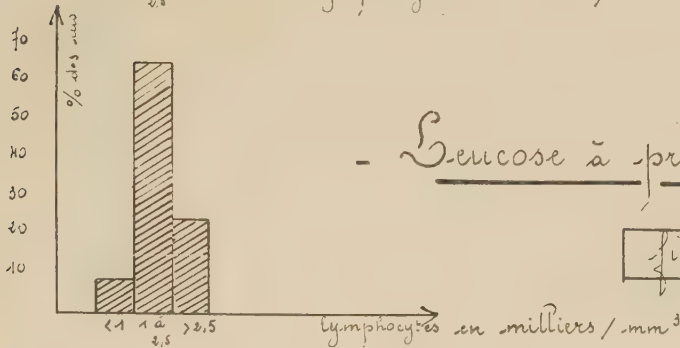
Surinfections et nécroses

La neutropénie vraie ainsi que l'affaiblissement général de l'organisme explique l'extrême facilité du leucosique à contracter des surinfections microbiennes ou mycosiques.



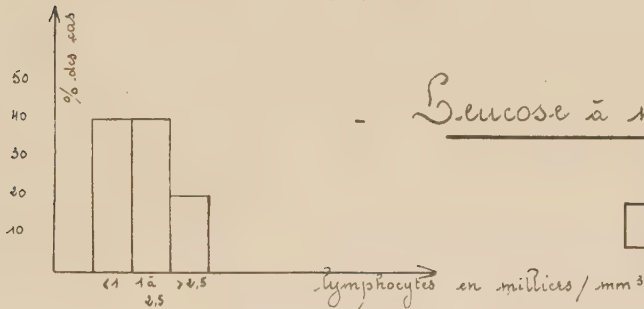
- Leucose à lymphoblastes : 42 cas

fig. 36



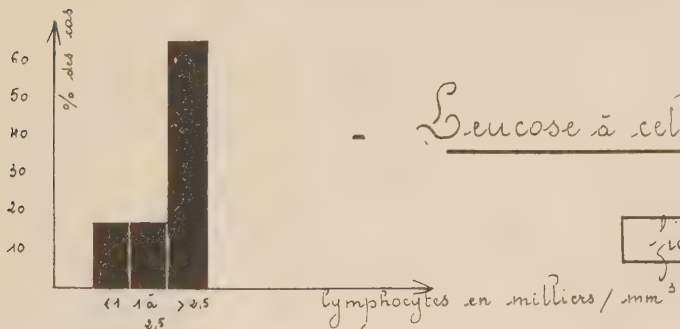
- Leucose à promyélocytes : 12 cas

fig. 37



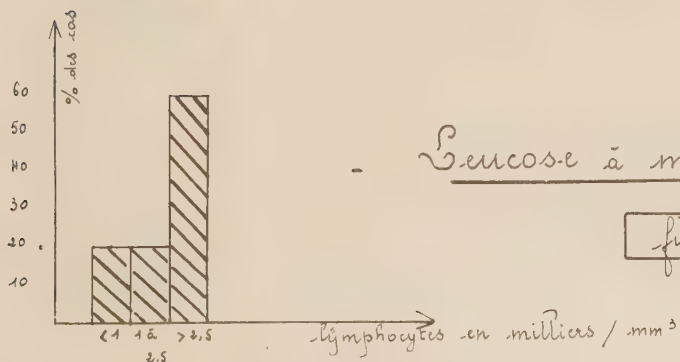
- Leucose à myéloblastes : 5 cas

fig. 38



- Leucose à cellules monocytoïdes : 6 cas

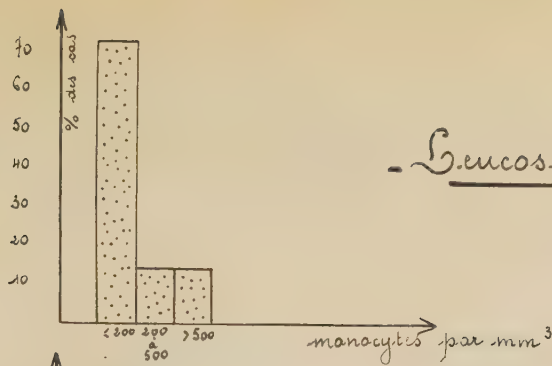
fig. 39



- Leucose à monoblastes : 5 cas

fig. 40

2 Lymphocytes 2



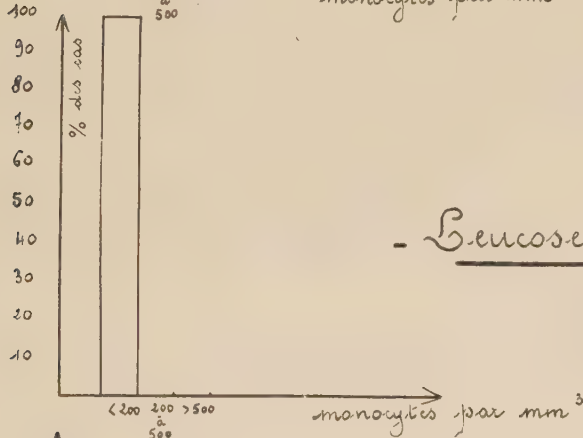
- Leucose à lymphoblastes = 72 cas

fig. 41



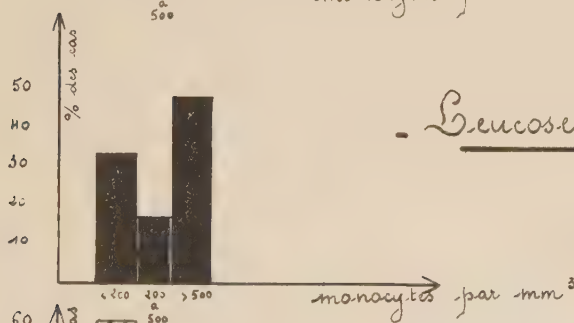
- Leucose à promyélocytes = 12 cas

fig. 42



- Leucose à myéloblastes = 5 cas

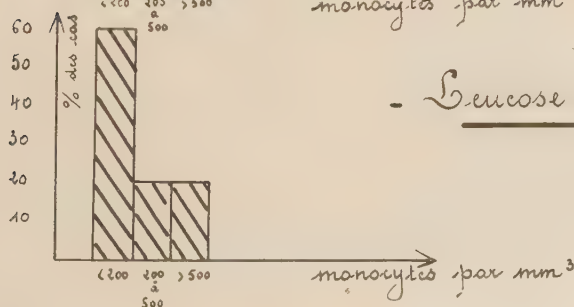
fig. 43



- Leucose à cellules monocytoïdes =

6 cas

fig. 44



- Leucose à monoblastes = 5 cas

fig. 45

• Monocytes •

Depuis l'usage systématique des antibiotiques, les complications microbiennes ont sensiblement diminué de fréquence, bien qu'elles se rencontrent encore assez souvent à la phase terminale de la maladie. La mort par septicémie n'est pas une exception.

Les nécroses, bien classiques, ne surviennent que dans quelques cas, prédominant aux gencives.

Beaucoup plus fréquentes sont les mycoses à *Candida albicans*, c'est-à-dire le muguet. Cette complication est d'une trop grande banalité pour que nous ayons jugé utile de relever le nombre de cas où elle est présente. On la trouve dans toutes les formes de leucose, principalement à leur phase terminale. En général, elle réagit bien aux antifongiques, tels que la mycostatine.

3 - Thrombopénie

Les plaquettes ont été numérées dans un très grand nombre de cas parmi nos 100 leucoses, ce qui nous a permis de confirmer que la thrombopénie est un des signes majeurs de la leucose aigüe (Fig.46).

Dans la leucose à lymphoblastes, nous avons pu retrouver dans 55 cas le chiffre initial des plaquettes. Dans 10 cas, il était compris entre 200.000 et 100.000; dans 21 cas entre 100.000 et 50.000, dans 24 cas il était inférieur à 50.000. En dessous de 50.000 plaquettes par mm³, il est habituel de ne retrouver aucun agglutinat plaquettaire sur le frottis coloré au May Grönwald Giemsa, ce qui confirme le résultat de la numération.

La thrombopénie est plus accentuée encore dans la leucose à promyélocytes. Sur 11 cas où le chiffre des plaquettes a été noté, nous avons observé 2 cas où il était compris entre 100.000 et 50.000; dans les 3 autres, il était inférieur à 50.000.

Même aspect dans la leucose à myéloblastes : un cas ayant de 100.000 à 50.000 plaquettes, 4 cas ayant moins de 50.000 plaquettes.

Dans la leucose à cellules monocytoïdes, 4 malades avaient entre 100.000 et 50.000 plaquettes, 2 autres moins de 50.000 plaquettes.

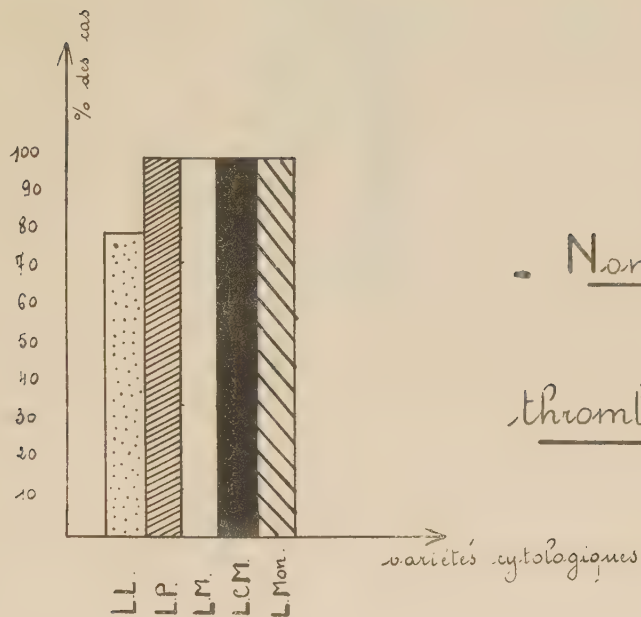
Avec la leucose à monoblastes enfin, le chiffre des plaquettes était compris dans 2 cas entre 100 et 50.000 plaquettes, dans les 3 derniers cas il était inférieur à 50.000.

Hémorragies (Fig.47 et 48)

Un grand nombre de nos malades ont présenté des signes hémorragiques. C'est ainsi que nous avons rencontré des hémorragies cutanéo-muqueuses réalisant le tableau d'un purpura thrombopénique aigu dans 44 leucoses à lymphoblastes sur 72, 12 leucoses à promyélocytes sur 12, 4 leucoses à myéloblastes sur 5, 5 leucoses à cellules monocytoïdes sur 6, 4 cellules à monoblastes sur 5.

Dans l'ensemble de nos leucoses nous avons pu noter 49 fois des ecchymoses, 25 fois un purpura pétéchial, 26 fois des épistaxis, 24 fois des gingivorragies, 11 fois des hémorragies digestives, 6 fois des hémorragies génitales et 2 fois des hémorragies urinaires.

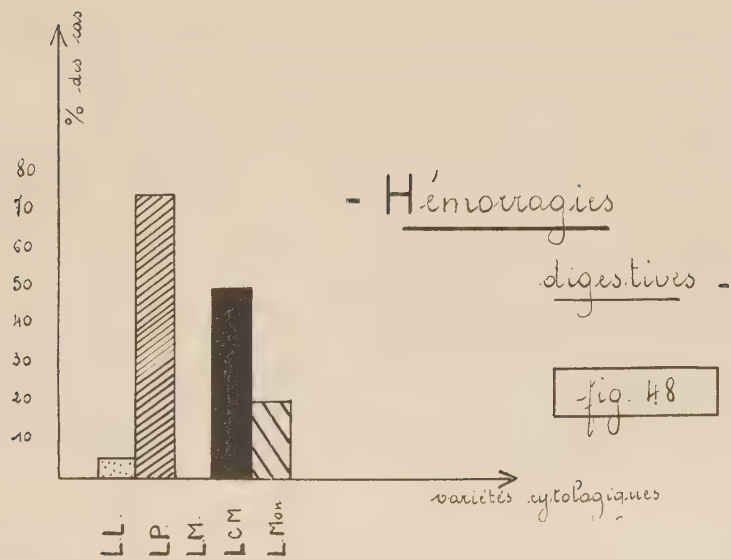
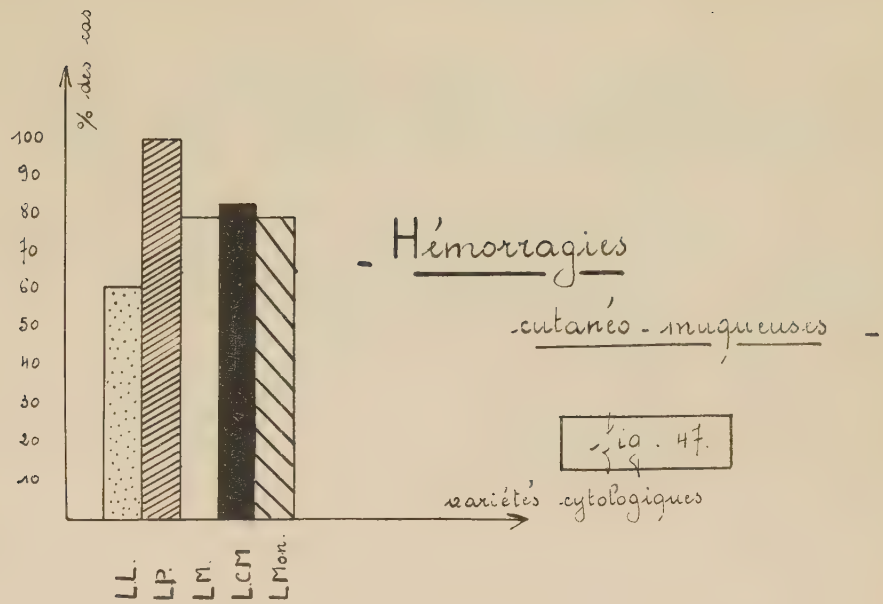
Le "syndrome hémorragique" ne revêt pas le même aspect suivant les formes cytologiques des leucoses.



- Nombre de cas
où la
thrombopénie est < 100.000 -

fig. 46

2 Chrombopénie 2



② Hémorragies ②

Dans la leucose à lymphoblastes ce sont les ecchymoses (31 cas) le purpura (17 cas), les épistaxis (13 cas) les gingivorragies (8 cas) qui dominent le tableau hémorragique. Les hémorragies digestives n'ont été présentes que dans 3 cas; nous n'avons pas noté d'hémorragies génitales ni urinaires.

Dans certains cas, c'est une hémorragie persistante après ablation dentaire qui a révélé la leucose. Sous l'influence du traitement ces hémorragies régressent et parfois disparaissent. Elles réapparaissent lors des rechutes pour s'aggraver dans quelques cas lors de l'épisode final.

Mais il est rare que les hémorragies atteignent dans la leucose à lymphoblastes le haut degré qu'elles ont en règle dans la leucose à promyélocytes. Nos 12 cas de cette forme cytologique comportent des hémorragies. Celles-ci sont le plus souvent de plusieurs types à la fois. C'est ainsi que nous avons noté 7 fois des ecchymoses, 5 fois un purpura, 8 fois des épistaxis, 8 fois des gingivorragies, 7 fois des hémorragies digestives, 2 fois des hémorragies génitales et 2 fois des hémorragies urinaires. Les hémorragies digestives revêtent ici une importance particulière, s'il s'agit le plus souvent de méloena, les hématomésos s'y rencontrent également.

D'autres hémorragies (conjonctive, fond d'oeil, etc...) sont présentes dans cette leucose.

Une place à part doit être réservée aux hémorragies cérébro-méningées qui semblent la façon la plus fréquente de mourir de ces leucoses.

Dans 5 cas où les commémoratifs de la mort nous sont précisés nous notons 5 hémorragies cérébro-méningées accompagnées dans 2 cas d'hématomésos incoercibles.

La présence d'une fibrinolyse, retrouvée dans de nombreux cas à l'étude de l'hémostase explique peut être la particulière acuité du syndrome hémorragique dans ce type de leucose.

Les autres formes cytologiques de leucose présentent des hémorragies dans des proportions sensiblement analogues à la leucose à lymphoblastes, avec peut être une légère exagération des hémorragies pour la leucose à cellules monocytoides.

Dans la leucose à myéloblastes (5 cas) nous avons rencontré 3 fois des ecchymoses, 2 fois un purpura, 1 fois un épistaxis et 3 fois des gingivorragies. Dans la leucose à cellules monocytoides (6 cas) 4 fois des ecchymoses, 2 fois des épistaxis, 3 fois des gingivorragies, 1 fois une hémorragie digestive, 3 fois des hémorragies génitales. Dans la leucose à monoblastes (5 cas) nous avons enfin noté 4 fois des ecchymoses, 1 fois un purpura, 2 fois des épistaxis, 2 fois des gingivorragies et 1 fois des hémorragies génitales.

Troubles de l'hémostase

Dans les leucoses aiguës que nous avons étudiées nous avons rencontré 3 anomalies principales de l'hémostase:

- a) - La thrombopénie : très fréquente (73 cas sur 83)
autour de 50.000 plaquettes en moyenne

Elle s'accompagne :

- d'allongement du temps de saignement
- de fragilité capillaire
- d'irrétectilité du caillot

- d'un allongement du temps de coagulation dans le test de tolérance à l'héparine
- d'une consommation de la prothrombrine diminuée
- d'une activité plaquettaire du serum perturbée

Les tests de l'hémostase ne peuvent être valablement interprétés que lorsqu'ils sont pratiqués avant tout acte thérapeutique. Or bien souvent les malades arrivent dans le service hospitalier dans un tel état de gravité que seul un hémogramme a le temps d'être pratiqué avant l'institution d'une thérapeutique d'urgence. Ultérieurement, comme la plupart d'entre eux sont modifiés par le traitement et au plus haut degré par la prednisone, les tests de l'hémostase apparaîtront dissociés. On notera par exemple : temps de saignement et résistance capillaire normaux, avec un chiffre de plaquettes autour de 50.000. Il deviendra alors difficile d'apprécier le rôle de la thrombopénie dans les manifestations hémorragiques.

b) les modifications du complexe prothrombique.

Rarement isolées, elles sont le plus souvent associées à la thrombopénie. Dans 20 cas de leucose à lymphoblastes nous avons noté 14 fois une perturbation du temps de Quick. Dans 8 de ces 14 cas, le trouble en cause a été recherché. Le déficit portait sur les 3 facteurs (prothrombine vraie, proaccélélerine, proconvertine) dans 2 cas; sur la prothrombrine vraie et la proconvertine dans 1 cas; sur la prothrombine seule dans un cas; sur la proaccélélerine seule dans un cas; enfin sur la proconvertine seule dans 2 cas.

Dans 12 cas de leucose à promyélocytes, nous avons retrouvé 7 perturbations du temps de Quick sur 8 malades où il a pu être mesuré. Dans deux cas le déficit portait sur la proaccélélerine et la proconvertine, dans un cas sur la prothrombine vraie seule, dans un cas sur la proaccélélerine seule, dans un cas sur la proconvertine seule.

c) la fibrinolyse.

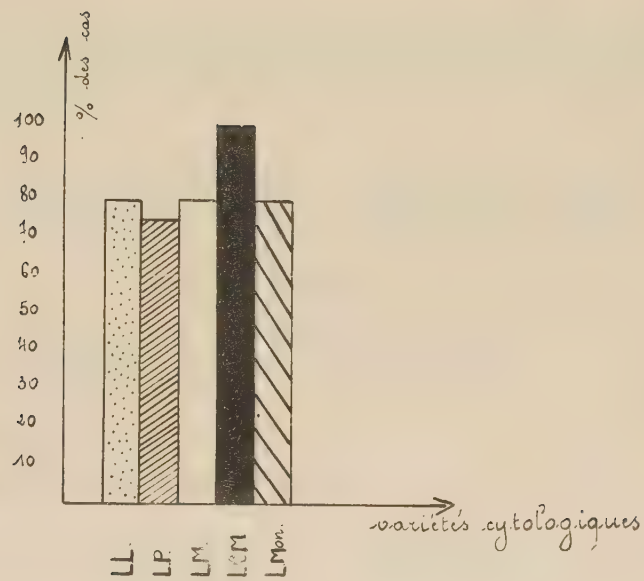
Celle-ci se rencontre associée à la thrombopénie et à des anomalies du complexe prothrombique dans bien des cas. Si nous l'avons rencontrée dans 20 cas sur 72 de leucose lymphoblastique, c'est sans conteste dans la leucose à promyélocytes que nous l'avons trouvée avec la plus grande fréquence: sur 11 malades étudiés de ce point de vue, l'ensemble a présenté une fibrinolyse pour la plupart des cas survenant avant 24 heures. Dans 9 cas celle-ci a été retrouvée tout au long de l'évolution; dans 2 cas elle n'a pu être mise en évidence qu'une fois.

c - signes divers

1 - Fièvre (Fig.49)

Nous avons fréquemment rencontré un syndrome fébrile au cours des leucoses aiguës. Ses caractères échappent à toute description; il revêt l'allure d'une fièvre parfois discrète, plus souvent élevée, tantôt continue, ailleurs intermittente.

Elle existait dans 57 cas de leucose à lymphoblastes sur 72, dans 9 cas de leucose à promyélocytes sur 12, dans 4 cas de leucose à myéloblastes sur 5, dans 6 cas de leucose à cellules monocytoides, dans 4 cas de leucose à monoblastes sur 5.



- fig. 49 -

Fièvre

Quelquefois, surtout en début de maladie, la fièvre a paru céder aux antibiotiques, et ce fait n'a pas été sans égarer parfois le diagnostic. Ultérieurement, elle n'y paraît plus sensible que dans la mesure où elle est due à une surinfection patente.

La pathogénie demeure obscure; il ne semble pas que des infections secondaires plus ou moins apparentes suffisent à l'expliquer dans tous les cas. Les accès de fièvre atteignent de temps en temps une grande intensité, et il n'est pas rare que des leucoses aiguës de tous les types meurent dans un tableau de coma hyperthermique.

2 - Immunologie

Une étude immunohématologique a été effectuée dans 17 cas de leucose à lymphoblastes. Les agglutinines froides complètes qu'on trouve dans tout serum humain ont été retrouvées dans ces 17 cas; dans 16 cas, leur taux était de $1/2$. 1 fois elles atteignaient $1/4$.

Une leucoagglutinine a été découverte chez un malade ayant reçu de nombreuses transfusions. De même une thromboagglutinine a été mise en évidence par la réaction de Kixeneyer Nielsen dans un cas où il y avait fibrinolyse.

Aucun autre anticorps anormal n'a été mis en évidence.

Des résultats absolument analogues ont été retrouvés dans les autres formes de leucose. Il ne nous a pas paru utile d'en faire état.

D - EVOLUTION ET PRONOSTIC

1 - Evolution moyenne de chaque type (Fig.50)

Si, négligeant tous les autres facteurs nous évaluons la durée de vie moyenne de nos leucoses en fonction exclusivement du type cellulaire, nous obtenons les résultats suivants :

- leucose à lymphoblastes 8 mois et 10 jours
- leucose à promyélocytes 36 jours
- leucose à myéloblastes 47 jours
- leucose à cellules monocytoïdes 57 jours
- leucose à monoblastes 30 jours

Ces chiffres montrent que la leucose à lymphoblastes s'isole nettement des autres leucoses quant à la durée de vie. Alors que la survie moyenne de ces dernières oscille entre 1 et 2 mois, celle de la leucose à lymphoblastes apparaît comme très supérieure puisqu'elle dépasse 8 mois dans notre statistique de 72 cas.

Comme nous le verrons plus loin, le pronostic relativement meilleur de cette forme de leucose tient au fait que dans nos 100 cas, seules les leucoses à lymphoblastes ont présenté des rémissions sous l'influence du traitement alors que les autres formes ont paru insensibles à celui-ci. Il faut noter aussi que la statistique comporte des observations prises entre 1955 et 1958, or, la thérapeutique antileucosique a fait durant cette période des progrès sensibles, qui ont permis d'amener à l'heure actuelle la durée de vie des formes lymphoblastiques à un niveau sensiblement supérieur à celui de notre statistique. Le chiffre de 8 mois et 10 jours n'est d'ailleurs qu'une moyenne; on observe une assez

grande disparité des durées de vie certaines formes évoluant moins de 1 mois, tandis que d'autres dépassent 28 mois. La répartition de la durée de vie de la leucose à lymphoblastes de 4 mois en 4 mois donne les résultats suivants: moins de 1 mois 3 cas; de 1 à 4 mois 19 cas; de 4 à 8 mois 22 cas; de 8 à 12 mois 12 cas; de 12 à 16 mois 9 cas; de 16 à 20 mois 3 cas; plus de 20 mois 2 cas (dont un de 28 mois).

Parmi nos 12 cas de leucose à promyélocytes nous avons pu déterminer avec assez de précision la durée de vie de 11 cas depuis la révélation clinique, souvent effectuée d'ailleurs dans ces cas par une hémorragie. Un cas n'a duré que 3 jours, trois autres malades ont évolué environ deux semaines, 4 autres 1 mois, enfin 3 autres ont survécu à peu près deux mois.

Un cas de leucose à myéloblastes n'a évolué qu'un mois, deux ont atteint un mois et demi, deux autres deux mois.

La durée de vie des leucoses à cellules monocytoides a été pour un cas de 2 semaines, pour un autre de 1 mois, pour 3 cas de 2 mois et pour un cas de 3 mois.

Pour les leucoses à monoblastes l'évolution peut presque se compter en jours; 20 jours dans 2 cas, 30 jours dans un autre, 40 jours dans les 2 derniers.

2 - Evolution suivant l'âge

Il est classique de dire que la leucose aigüe de l'adulte évolue plus rapidement que celle de l'enfant. Si nous ne tenons aucun compte de tous les autres facteurs (en particulier des formes cellulaires) il est certain que ce fait se vérifie dans notre statistique: sur nos 100 cas, les 80 enfants ont survécu un peu plus de 7 mois, tandis que les 20 adultes n'ont vécu qu'un peu moins de 3 mois en moyenne. A l'intérieur de chaque catégorie néanmoins les variations sont très larges: chez l'enfant on va de 3 jours (forme suraigüe d'une leucose à promyélocytes) à plus de 28 mois (forme sensible au traitement de leucose à lymphoblastes), chez l'adulte de 18 jours à 12 mois.

3 - cas particuliers de la leucose à lymphoblastes

a - généralités sur le traitement

Le but de notre thèse n'étant pas d'étudier spécialement la thérapeutique des leucoses aigües, nous nous contenterons d'énoncer ici les principes schématiques du traitement utilisé dans la leucose à lymphoblastes, seule forme cytologique où, dans nos 100 cas, nous avons pu obtenir des résultats thérapeutiques.

Le critère le plus valable de l'efficacité d'un traitement dans la leucose aigüe nous paraît être actuellement l'obtention d'une rémission complète - véritable guérison apparente, - définie par les caractères suivants:

- a) disparition totale des cellules leucosiques du sang
- b) disparition des cellules leucosiques de la moelle ou du moins chute à un taux inférieur à 10%.
- c) régression complète des signes cliniques.

D'une façon générale, les principaux médicaments utilisés ont été la cortisone et ses dérivés, notamment le cortancyl, la 6 mercaptopurine ou purinethol, l'aminoptérine, le methotrexate, etc....

Au cours de la première phase évolutive de la maladie, la presque totalité des malades a reçu des transfusions de sang ou de dérivés de sang (globules rouges lavés, etc....) ainsi que des antibiotiques.

D'autres médicaments ont été utilisés à la demande suivant les cas, en particulier la mycostatine pour lutter contre le muguet, etc.....

b - Nombre et durée des rémissions (Fig.51)

Sur nos 72 cas de leucose à lymphoblastes, 21 cas n'ont présenté aucune rémission, 39 ont présenté une rémission, 9 en ont présenté 2; trois enfin en ont présenté 3.

A l'heure actuelle où la thérapeutique est de mieux en mieux conduite, le nombre de cas n'ayant pas présenté au moins une rémission devient de plus en plus rare dans la leucose à lymphoblastes.

La durée de ces rémissions complètes varie considérablement; de 1 à 15 mois suivant les cas.

La 1ère rémission a persisté environ 4 mois en moyenne, quand elle a été obtenue la seconde a persisté 2 mois, la 3ème deux mois également.

En dehors de ces rémissions complètes, les diverses thérapeutiques utilisées dans la leucose ne sont pas dépourvues pour autant d'intérêt: l'obtention de rémissions dites incomplètes (avec par exemple persistance des cellules leucosiques dans la moelle), ou simplement le ralentissement plus ou moins marquée de l'évolution, en l'étageant sur plusieurs mois, peuvent très souvent être acquis grâce au traitement.

c - recherche des facteurs pronostiques

Nous avons recherché s'il n'était pas possible, négligeant tous les facteurs sauf un, de déterminer ceux d'entre eux qui paraissent influencer sur la durée de vie des leucoses aigües à lymphoblastes, nous avons envisagé successivement :

a) l'âge (Fig.52)

Si nous cherchons à évaluer la durée de vie en fonction de l'âge, nous obtenons les résultats suivants (70 cas) : avant 2 ans (11 cas) survie de 7 mois; de 2 à 6 ans (26 cas) 9 mois; de 6 à 15 ans (28 cas) 8 mois; au delà de 15 ans (5 cas) 6 mois.

b) le sexe

Les 33 cas survenus dans le sexe masculin ont évolué en moyenne 7 mois 1/2, les 37 cas survenus dans le sexe féminin 9 mois.

c - le groupe sanguin

Nous avons rencontré 24 malades dans le groupe A, ils ont vécu 8 mois en moyenne; 6 dans le groupe B qui ont vécu 2 mois, 5 dans le groupe AB qui ont vécu 5 mois, 30 dans le groupe O qui ont vécu 8 mois 1/2 - Les malades Rh⁺ (7 cas) ont vécu 5 mois, les Rh⁻ 9 mois.

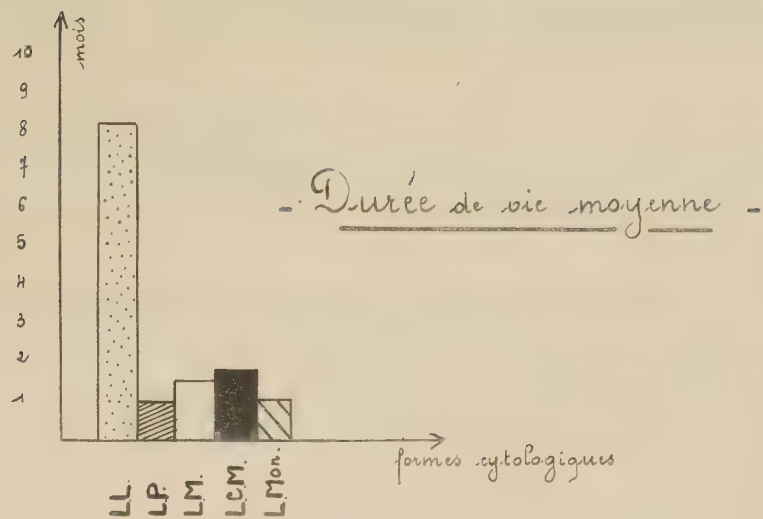


fig. 50

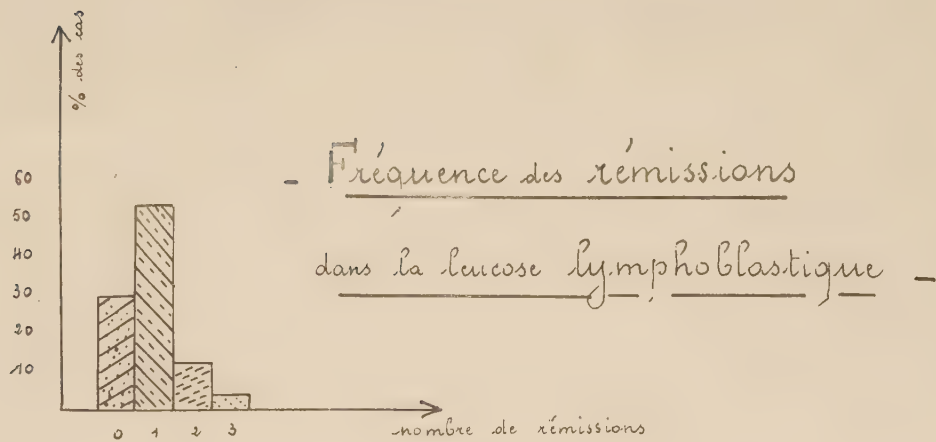


fig. 51

2 Durée de vie et rémissions 2

d) la présence d'une splénomégalie

Lorsqu'une splénomégalie a été décelée dans la 1ère phase évolutive (56 cas) la durée de vie a été de 7 mois 1/2, lorsqu'elle n'existait pas (14 cas) elle a été de 10 mois 1/2.

e) l'existence de douleurs osseuses

Dans les observations où les douleurs osseuses ont été signalées (20 cas), la survie a été de 9 mois 1/2; en dehors de celles-ci (50 cas) elle a été de 7 mois 1/2.

f) le degré de leucocytose des cellules leucosiques (Fig.53)

En fonction de la leucocytose, les durées de vie ont été les suivantes : moins de 6000 leucocytes par mm³ (15 cas) 12 mois; de 6 à 8000 (4 cas) 12 mois; de 8 à 20.000 (15 cas) 7 mois 1/2, de 20 à 100.000 (21 cas) 7 mois 1/2, de 100 à 200.000 (8 cas) 6 mois, au delà de 200.000 (7 cas) 4 mois.

Quand le chiffre absolu des cellules leucosiques s'est trouvé inférieur à 10.000 par mm³ (35 cas) la durée de vie moyenne a été de 10 mois; lorsque ce chiffre a dépassé 10.000 par mm³ (35 cas) elle est tombée à 6 mois 1/2.

g) la présence d'une hépatomégalie

Les 41 cas qui comportaient une hépatomégalie ont vécu 7 mois 1/2 en moyenne, alors que les 29 cas qui n'en comportaient pas ont atteint 9 mois 1/2

Leucose à lymphoblastes		
Durée moyenne de vie en fonction de l'âge		
Nombre de cas	Age des malades	Durée moyenne de vie
11	< 2 ans	7 mois
26	2 à 6 ans	9 mois
28	6 à 15 ans	8 mois
5	> 15 ans	6 mois

Leucose à lymphoblastes (70 cas)		
Durée moyenne de vie en fonction de la leucocytose initiale		
Nombre de cas	Nombre de leucocytes par mm ³	Durée moyenne de vie
15	< 6.000	12 mois
4	6 à 8.000	12 mois
15	8 à 20.000	7 mois 1/2
21	20 à 100.000	7 mois 1/2
8	100 à 200.000	6 mois
7	> 200.000	4 mois

RESUME ET CONCLUSIONS

Nous avons rassemblé 100 cas de leucose aigüe sensiblement choisis au hasard dans le service du Professeur Jean BERNARD à Paris. Ces malades ont été étudiés du point de vue étiologie, signes cliniques, hémogramme, myélogramme, hémostase, évolution et traitement.

Nous nous sommes proposé de rechercher 9 types principaux de cellules pathologiques dans les leucoses aigües :

C L	I	type	hémocytoblaste
C L	II	type	myéloblaste
C L	III	type	lymphoblaste
C L	IV	type	microleucoblaste
C L	V	type	promyélocyte
C L	VI	type	monocyte contourné
C L	VII	type	cellule monocytoïde
C L	VIII	type	monoblaste
C L	IX	type	cellule réticulaire

Au terme de notre étude il nous a paru possible de supprimer le type IX que nous n'avons jamais rencontré, ainsi que le type IV qui ne paraît pas mériter d'être différencié du type III.

Examinant les hémogrammes et les myélogrammes de nos malades, nous avons constaté un très grand polymorphisme cellulaire. La plupart du temps plusieurs types de cellules leucosiques voisinent sur la même lame. Le taux de ces cellules varie aussi bien que leur morphologie au cours de l'évolution de la maladie.

Il nous a semblé possible d'individualiser 5 formes principales de leucose aigue :

Une leucose à lymphoblastes, ainsi nommée en raison du grand nombre des C.L. III (type lymphoblaste) qu'elle comporte, accompagnées ou non de C.L. I (type hémocytoblaste) et de C.L. IV (type microhémoblaste).

Une leucose à promyélocytes, caractérisée par la très forte prédominance des C.L. V (type promyélocyte) auprès desquelles on peut trouver de rares C.L. II (type myéloblaste) et C.L. VII (type monocytoïde)

Une leucose à myéloblastes, constituée de C.L. I (type hémocytoblaste) et de C.L. II (type myéloblaste).

Une leucose à cellules monocytoïdes, où l'on trouve des C.L. VII (type cellule monocytoïde), accompagnées de presque tous les autres types de cellules leucosiques et notamment de C.L. II (type myéloblaste) de C.L. VIII (type monoblaste) de C.L. VI (type monocyte contourné) ainsi que de C.L. V (type promyélocyte), de C.L. I (type hémocytoblaste) et de C.L. III (type lymphoblaste) rarement.

Une leucose à monoblastes, définie par l'abondance des C.L. VIII (type monoblaste) entouré de quelques C.L. I (type hémocytoblaste) et exceptionnellement de rares C.L. VI (type monocyte contourné).

- les signes d'hyperplasie lymphoïde (adénopathies, splénomégalie) paraissent atteindre leur maximum de fréquence et d'intensité dans la leucose à lymphoblastes, leur minimum dans la leucose à promyélocytes.

- L'envahissement leucosique de la moelle s'est révélé dans tous les cas très important. Les douleurs osseuses, assez inconstantes, sont retrouvées le plus fréquemment dans la leucose à monoblastes.

- Tous les chiffres de leucocytes et de cellules leucosiques ont été rencontrés. Dans la leucose à lymphoblastes nous avons noté, outre l'existence de 5 formes aleucémiques, une certaine fréquence des formes soit leucopéniques, soit fortement hyperleucocytaires. La leucose à promyélocytes nous a paru avoir une prédilection pour les formes leucopéniques, la leucose à cellules monocytoïdes pour les formes hyperleucocytaires.

- L'hépatomégalie a été le plus fréquemment notée dans les leucoses à lymphoblastes et les leucoses à cellules monocytoïdes ; elle apparaît assez rarement en dehors de ces formes.

La gingivite hypertrophique atteint son maximum de fréquence dans les leucoses à monoblastes.

- L'anémie, la neutropénie, la thrombopénie sont très intenses dans toutes les formes.

Les hémorragies (purpura ecchymotique et pétéchiail épistaxis, gingivorrhagies, hémorragies du tube digestif et des voies génitales) sont particulièrement intenses dans la leucose à promyélocytes où une fibrinolyse les accompagne souvent.

- La fièvre a été très fréquente.

- Aucun anticorps irrégulier n'a été retrouvé.

- Du point de vue évolutif, alors que les autres formes meurent en 1 à 2 mois, seule la leucose à lymphoblastes s'est trouvée sensible à la thérapeutique (cortancyl, mercapto purine) ; l'attention de 1 à 3 rémissions a permis de porter sa durée de vie moyenne à plus de 8 mois 1/2 pour l'ensemble de nos cas.

CONCLUSION

- 1° - Nous proposons d'isoler 5 formes cytologiques de leucose aigue. Deux d'entre elles semblent d'un intérêt particulier :
- a) la leucose à lymphoblastes, avec sa grande fréquence chez l'enfant d'une part, sa sensibilité à la thérapeutique entraînant une relativement longue survie d'autre part.
 - b) La leucose à Promyélocytes, avec son tableau hémorragique particulièrement intense (accompagné de fibrinolyse) et son évolution rapidement fatale par hémorragie cérébro-méningée.
- 2° - Pour les autres formes, individualisées avant tout par la cytologie le trop petit nombre de cas dont nous disposons nous interdit de porter une appréciation valable sur elles.
- Faut-il continuer à les séparer ? Ne pourrait on pas rapprocher entre elles leucose à myéloblastes, leucose à cellules monocytoides et leucose à promyélocytes comme constituant 3 variétés de " myélose aigue " ? Quelle place exacte doit on réserver à la leucose à monoblastes ? Autant de questions que seules des études plus poussées, portant sur un grand nombre de cas et s'aidant de techniques précises seront capables de résoudre.

Vu, le Président de Thèse :
Professeur J. BERNARD.

Vu, le Doyen de la Faculté :
Professeur L. BINET.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
J.SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - BESSIS, M
Traité de cytologie sanguine
1 vol. Masson 1954.
- 2 - BEST, W.R. and LIMARZI, L.R.
Age, Sex, Race and Hématologie Classification
of 916 cases of Leukemia
J.Lab and Clin.Med.40, 778, 1952
- 3 - BETHELL, F.H.
Leukemia, The Relative Incidence of Its Various Forms,
and Their Response to Radiation Therapy
Ann Int. Med. 18, 757, 1943
- 4 - BURCHENAL, J.H, MURPHY, H.L., ELLISON R.R., SYKES, M.P., TAN, T.C.,
LEONE, L.A., KARNOFSKY, D.A., CRAVER, L.F., DARGEON, H.W., and RHOADS, C.P.
Clinical Evaluation of a New antimetabolite,
6 Mercaptopurine, in the Treatment of Leukemia and Allied Diseases
Blood 8, 965, 1953
Am.J.M.Sc. 228, 371, 1954
- 5 - CAEN, J. MATHE, G. LE XUANCHAT et BERNARD, J.
Etude de la fibrinolyse au cours des hémopathies malignes
Transactions of the 6 th Congress of the European Society
of Hematologie Copenhagen 1957.
- 6 - FARBER, S, DIAMOND, L.K., MERCER, R.D., SYLVESTER, R.F., J.R.,
and WOLFF, J.A.
Temporary Remissions in Akute Leukemia in Children
Produced by Folic Acid Antagonist, 4 aminopteroyl-
Glutamic Acid (Aminopterin)
New England Jour.Med.238, 787, 1948
- 7 - FESSAS, P., WINTROBE, M.M., THOMPSON, R.B., and CARTWRIGHT, G.E.,
Treatment of Acute Leukemia With Cortisone and Corticotropin
Arch. Int. Med. 94, 384, 1954
- 8 - GAULD, W.R., INNES, J., ROBSON, H.N.
A Survey of 647 Cases of Leukaemia, 1938 - 51
Brit. Med.J. 1, 585, 1953

- 9 - HAUT,A., ALTMAN,S.J., CARTWRIGHT, G.E., and WINTROBE,M.M.,
The Influence of Chemotherapy on Survival in Acute Leukemia
Blood, 10, 875, 1955
- 10 - RIETTI, F
Die akuten Leukämien, Ergebn.d.im.Med.u.Kinderh.
54, 397, 1938.
- 11 - ROSENTHAL, N. and HARRIS,W.
Leukemia, Its Diagnosis and Treatment
Jour. Am. Med. Assn. 104, 732, 1935
- 12 - SCHIRO, H.S., and WEISS, H.B.
Acute Monocytic Leukemia
Am. Jour. Med. 1, 307, 1946
- 13 - SOUTHAM,C.M., CRAVER,L.F., DARGEON,H.W. and BURCHENAL, J.H.,
A Study of the Natural History of Acute Leukemia
Cancer, 4, 39, 1951.
-

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION	1
II - MALADES ETUDIES	2
III - METHODES D'ETUDE	3
IV - RESULTATS	7
A - Polymorphisme cellulaire	7
B - Essai de différenciation de formes cytologiques de L.A. ...	8
C - Etude comparée des différentes formes	11
D - Evolution et pronostic	23
1 - Evolution moyenne de chaque type	23
2 - Evolution suivant l'âge	24
3 - Cas particulier de la leucose à lymphoblastes	24
V - RESUME ET CONCLUSIONS	28
BIBLIOGRAPHIE	

